

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Pediatría



TESIS DOCTORAL

**Características y evolución de los programas de prevención de la
transmisión vertical de VIH en entornos diferentes**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Luis Manuel Prieto Tato

Directores

María Isabel González-Tomé

Pablo Rojo Conejo

José Tomás Ramos Amador

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



**CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS
PROGRAMAS DE PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN
VERTICAL DE VIH EN ENTORNOS DIFERENTES**

TESIS DOCTORAL

POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES

LUIS MANUEL PRIETO TATO

Madrid, octubre de 2015

**CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS
PROGRAMAS DE PREVENCIÓN DE LA
TRANSMISIÓN VERTICAL DE VIH EN
ENTORNOS DIFERENTES**

MEMORIA PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE DOCTOR

Luis Manuel Prieto Tato

Madrid, 2015

DIRECTORES DE TESIS

María Isabel González -Tomé

Pablo Rojo Conejo

José Tomás Ramos Amador

Características y evolución de los programas de prevención de la transmisión vertical de VIH en entornos diferentes.

Esta memoria ha sido presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid por el licenciado:

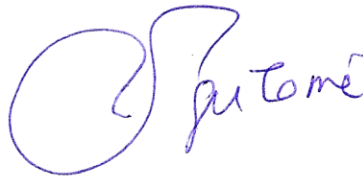
Luis Manuel Prieto Tato

Directores de Tesis:

Dra. María Isabel González -Tomé

Doctora en Medicina. Profesora Asociada del Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Médica Adjunto, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

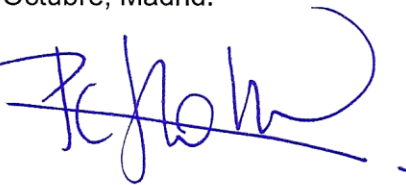
Vº Bº de la Directora de Tesis:



Dr. Pablo Rojo Conejo

Doctor en Medicina. Profesor Asociado del Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Médico Adjunto, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Vº Bº del Director de Tesis:



Dr. José Tomás Ramos Amador

Doctor en Medicina. Profesor Titular del Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Jefe de Servicio, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid.

Vº Bº del Director de Tesis:





Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Luis Manuel Prieto Tato
Título de la Tesis	Características y evolución de los programas de prevención de la transmisión vertical de VIH en entornos diferentes.
Facultad o Centro	Facultad de Medicina

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	María Isabel González Tomé
Centro al que pertenece en la actualidad	Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid Universidad Complutense de Madrid
D.N.I./Pasaporte	51932667R
e-mail	maribelgt@hotmail.com

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	+			
Definición Objetivos	+			
Metodología	+			
Relevancia Resultados	+			
Discusión / Conclusiones	+			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Luis M. Prieto presenta una tesis con una valiosa información sobre las medidas de prevención de la transmisión vertical de VIH en nuestro medio. Además de ello, muestra de forma interesante, los éxitos y dificultades de estos programas en otro entorno muy diferente como es Guinea Ecuatorial. La tesis es presentada por artículos, lo que aporta, sin duda, un valor añadido.

Madrid, a 21 de septiembre de 2015

Fdo.:

Este impreso deberá entregarse a la Comisión Académica responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral, con el fin de que se incluya junto con la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la aprobación, si procede, y designación del Tribunal que ha de juzgar la Tesis Doctoral en el acto de defensa.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Luis Manuel Prieto Tato
Título de la Tesis	Características y evolución de los programas de prevención de la transmisión vertical de VIH en entornos diferentes.
Facultad o Centro	Facultad de Medicina

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Pablo Rojo Conejo
Centro al que pertenece en la actualidad	Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid Universidad Complutense de Madrid
D.N.I/Pasaporte	02904487R
e-mail	pablo.rojo@salud.madrid.org

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	+			
Definición Objetivos	+			
Metodología	+			
Relevancia Resultados	+			
Discusión / Conclusiones	+			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Creo que se trata de una excelente Tesis Doctoral, con una calidad científica elevada. Y presentada de la mejor forma posible que es por artículos.

Madrid, a 18 de septiembre de 2015

Fdo.:

Este impreso deberá entregarse a la Comisión Académica responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral, con el fin de que se incluya junto con la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la aprobación, si procede, y designación del Tribunal que ha de juzgar la Tesis Doctoral en el acto de defensa.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Luis Manuel Prieto Tato
Título de la Tesis	Características y evolución de los programas de prevención de la transmisión vertical de VIH en entornos diferentes.
Facultad o Centro	Facultad de Medicina

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	José Tomás Ramos Amador
Centro al que pertenece en la actualidad	Hospital Clínico San Carlos, Madrid Universidad Complutense de Madrid
D.N.I./Pasaporte	04146842B
e-mail	jose Tomas.ramos@salud.madrid.org

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	+			
Definición Objetivos	+			
Metodología	+			
Relevancia Resultados	+			
Discusión / Conclusiones	+			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Se trata de una tesis doctoral de indudable valor, por tratarse de un estudio multicéntrico de un elevado número de pacientes, que arroja luz sobre numerosos interrogantes respecto a la eficacia del tratamiento antirretroviral en la embarazada para la prevención de la transmisión vertical del VIH, así como de la seguridad del mismo, aspectos novedosos y de gran repercusión en la práctica clínica. Además analiza por primera vez la eficacia de estrategias de prevención de la transmisión vertical en Guinea Ecuatorial. Además del valor de ser una tesis basada en artículos ya publicados en revistas especializadas de alto factor de impacto, el trabajo es de gran originalidad, siendo el estudio más amplio y exhaustivo realizado en nuestro medio hasta la fecha, sobre un tema de gran trascendencia médica en una amplia cohorte de pacientes con infección por VIH, que a su vez enlaza con cohortes europeas que investigan en la misma línea.

Madrid, a 23 de septiembre de 2015

Fdo.: José Tomás Ramos Amador

Este impreso deberá entregarse a la Comisión Académica responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral, con el fin de que se incluya junto con la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la aprobación, si procede, y designación del Tribunal que ha de juzgar la Tesis Doctoral en el acto de defensa.

A mi madre y a mi padre.

AGRADECIMIENTOS

El lector curioso podrá intuir la historia entre bambalinas hasta la publicación de esta tesis. Valorada con la distancia oportuna, esta historia es pequeña e importante, porque es la mía y también la vuestra, a quienes van dedicados estos agradecimientos.

A Maribel, Pablo y José Tomás, mis directores, no sólo de tesis, en todos estos años. Por ser un ejemplo de vocación y constancia. Por vuestra amistad. Me siento orgulloso de los años compartidos.

A Sara, por no flaquear en ser directora, compañera, madre y hermana de adopción. Por un corazón enorme.

A Marisa, Pepa, y cada uno de los miembros de la Cohorte de Madrid, por todo vuestro entusiasmo y apoyo.

A Jacinta, Antonio y África, pilares del proyecto de diagnóstico precoz en Guinea Ecuatorial.

A mi hermana, por su amor incondicional.

A la maga Vicky, quien convirtió el camino hasta el depósito de la tesis en algo real. Por sus milagros en el día a día.

ABREVIATURAS

3TC Lamivudina

ABC Abacavir

ADN Ácido desoxirribonucleico

APR *Antiretroviral Pregnancy Registry*

ARN Ácido Ribonucleico

ARV Antirretroviral(es)

ATV Atazanavir

AZT/ZDV Zidovudina

BPEG Bajo peso para edad gestacional

CDC *Center for Disease Control and Prevention*

CNMT Centro Nacional de Medicina Tropical del ISCIII

CRCE Centro de Referencia de Control de Endemias del ISCIII

CVP Carga viral plasmática

ddl Didanosina

d4T Estavudina

EEUU Estados Unidos de América

EID *Early infant diagnosis*

EFV Efavirenz

EPPICC *European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration*

ESPID *European Society for Paediatric Infectious Diseases*

EUROCAT *European Surveillance of congenital anomalies*

FDA *Food and Drug Administration*

FI Factor de impacto

FIPSE Fundación de Investigación y Prevención del SIDA en España

FTC Emtricitabina

IC Intervalo de confianza

IDV Indinavir

ISCIH Instituto de Salud Carlos III

IP Inhibidor de la proteasa

IP/r Inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir

ITIAN Inhibidor transcriptasa inversa análogo de nucleósido o nucleótido

ITIANN Inhibidor transcriptasa inversa no nucleósido

log Logaritmo decimal

LPV Lopinavir

MC Malformaciones Congénitas

MINSAB Ministerio de Sanidad y Bienestar Social de Guinea Ecuatorial

MTCT *Mother-to-child-transmission*

NFV Nelfinavir

NS Estadísticamente no significativo

NVP Nevirapina

ODM Objetivos de Desarrollo del Milenio

OMS Organización Mundial de la Salud

ONU Organización de las Naciones Unidas

ONUSIDA Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA

PACTG *Pediatric AIDS Clinical Trials Group*

PC Perímetro craneal

PNLS Programa Nacional de Lucha contra el Sida de Guinea Ecuatorial

PTMH Prevención de la transmisión maternoinfantil de VIH

RAL Raltegravir

RIQ Rango intercuartílico

RN Recién nacido

RTV Ritonavir

SNC Sistema nervioso central

SQV Saquinavir

TAR Tratamiento antirretroviral

TARGA.- Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad

TDF Tenofovir (disoproxil fumarato)

TT.- Tercer Trimestre

TV Transmisión Vertical/ Transmisión maternoinfantil

UDVP Usuarios de Drogas por Vía Parenteral.

VHC Virus Hepatitis C

VIH-1 Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1.

La presente tesis doctoral, de acuerdo con el informe correspondiente autorizado por los directores de tesis, y en cumplimiento con la normativa aprobada por el Órgano Responsable del Programa de Doctorado, se presenta como un compendio de tres publicaciones. Dos ya publicadas, la tercera enviada para su publicación en el momento de redacción de esta Memoria. Las referencias completas de los artículos que constituyen el cuerpo de la tesis son los siguientes:

1. Prieto LM, González-Tomé MI, Muñoz E, Fernández-Ibieta M, Soto B, Del Rosal T, Cuadrado I, Navarro ML, Roa MA, Beceiro J, de José MI, Santos MJ, Lora D, Ramos JT; Madrid Cohort of HIV-Infected Mother-Infant Pairs. **Low rates of mother-to-child transmission of HIV-1 and risk factors for infection in Spain: 2000-2007.** *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:1053-8. FI: 3.56 (1er cuartil, Enfermedades Infecciosas).
2. Prieto LM, González-Tomé MI, Muñoz E, Fernández-Ibieta M, Soto B, Álvarez A, Navarro ML, Roa MÁ, Beceiro J, de José MI, Olabarrieta I, Lora D, Ramos JT; Madrid Cohort of HIV-Infected Mother-Infant Pairs. **Birth defects in a cohort of infants born to HIV-infected women in Spain, 2000-2009.** *BMC Infect Dis.* 2014;14:700. FI: 2.61 (1er cuartil, Enfermedades Infecciosas).
3. Prieto LM, Vargas A, Álvarez P, Avedillo P, Nzi E, Abad C, Guillén S, Fernández McPhee C, Ramos JT, Holguín A, Rojo P, Obiang J. **Prevención de la transmisión maternoinfantil de VIH-1 en Guinea Ecuatorial (2012-2013).** Enviado a *Enferm Infecc Microbiol Clin* en agosto de 2015. FI: 2.17 (Tercer cuartil, Enfermedades Infecciosas).

Los resultados expuestos han sido presentados en los siguientes foros científicos internacionales:

1. Muñoz E, Gonzalez Tomé MI, Ramos JT, Prieto L, Gonzalez M, de Matias M, Fraile B, for the Spanish Cohort of Mother-to-Child Transmisión. **Maternal characteristics and their evolution in an HIV-infected pregnant women cohort.** PE 14.6/1. 12th EACS. Colonia, 11-14 de noviembre de 2009
2. Prieto LM, Gonzalez Tome MI, Gonzalez M, Fernandez M, Muñoz E, Soto B, Ramos JT. **Antiretroviral therapy and congenital malformations in infants born to HIV-infected women.** PE 14.9/2. 12th EACS. Colonia, 11-14 de noviembre de 2009
3. Soto B; Prieto L, González Tomé MI, Muñoz E, Cuadrado I, Fernández Ibieta M, Ramos JT, for the Madrid Cohort of Mother to Chile Transmisión. **Safety and effectiveness of Atazanavir/ritonavir in pregnancy: report of 22 patients.** Abstract 344. 28th ESPID. Nice, 4-8 de mayo de 2010.
4. Prieto LM; Gonzalez Tome MI, Muñoz E, Soto B, del Rosal T, Cuadrado I, Fernndez Ibieta M, de Matias M, Fraile B, Rojo P, Lora D, Ramos JT on behalf of the Madrid Cohort of HIV-mothers and infants. **Preventive interventions in MTCT of HIV-1 and changes in vertical transmission rates.** Abstract P404. 29th ESPID, The Hague, 7-11 de junio de 2011.
5. Prieto LM; Gonzalez Tome MI, Muñoz E, Soto B, del Rosal T, Cuadrado I, Fernndez Ibieta M, de Matias M, Fraile B, Guillen S, Lora D, Ramos JT on behalf of the Madrid Cohort of HIV-mothers and infants. **Mother to**

- child transmission of HIV-1 and risk factors associated.** Abstract P405. 29th ESPID, The Hague, 7-11 de junio de 2011.
6. Del Rosal T, Soto B, Prieto L, Cuadrado I, González Tomé MI, Muñoz E, Fernández Ibieta M, Fraile B, de Matias M, Lora D, Ramos JT, Madrid Cohort of HIV-mothers and infants. **Combination neonatal prophylaxis (CNP) for infants at high risk of mother-to-child transmission (MTCT) of HIV-1.** Abstract P399. 29th ESPID, The Hague, 7-11 de junio de 2011.
 7. Gonzalez Tome MI, Cuadrado I, Muñoz E, Prieto L, Soto B, Fraile B, del Rosal T, de Matias M, Ramos J, Fernandez Ibieta M, and Spanish Cohort for the study of HIV MTCT. **Risk Factors of Preterm Delivery and Low Birth Weight in a Multicenter Cohort of HIV+ Pregnant Women.** Abstract 744. 19th CROI, Boston, febrero de 2011.
 8. Prieto L, Vargas A, Obiang J, Molongua I, Abanga F, Badillo K, Abad C, Avedillo P, Rojo P. **Progress in the prevention of HIV transmission from mother to child associated to a HIV training program in Bata, Equatorial Guinea.** Abstract 1007. 32nd ESPID. Dublin, 6-10 de mayo de 2014.
 9. Fernández McPhee C, Alvarez P, Prieto L, Obiang J, Avedillo P, Vargs A, Rojo P, Ramos JT, Holguín A. **HIV-1 Can Be Confirmed by Bio-Rad GeeniusTM HIV 1/2 Confirmatory Assay Using Dried Blood Spots.** Abstract 626. CROI 2014, Boston 3-6 de marzo de 2014.
 10. Álvarez P, Martín L, Prieto L, Obiang J, Avedillo P, Vargas A, Rojo P, Fernández McPhee C, Sanz Cnalejas L, Nzang J, Benito A, Ramos JT, Holguín A. **Evaluation of 4 virological tests using DBS for HV-1 early infant diagnosis: interpretation of discrepant results.** Abstract P_28.

6th Internacional Workshop on HIV Pediatrics. Melbourne, 18-19 de julio de 2014.

11. Fernández McPhee C, Prieto L, Álvarez A, Rojas P, González-Tomé MI, Muñoz E, García de Diego I, Navarro Gómez ML, García Guerra R, Ramos JT. **Perinatal HCV transmission rate in HIV/HCV coinfectd women**. Abstract 0659. 33rd ESPID. Leipzig, 13-16 de mayo de 2015.
12. Rojas Sánchez P, Fernández McPhee C, Prieto L, Jiménez de Ory S, Muñoz E, González-Tomé MI, Álvarez A, Navarro Gómez ML, García de Diego I, Holguín A, ramos JT. **Clinical and epidemiological parameters in perinatally HIV-infected mothers in Madrid**. Abstract 0663. 33rd ESPID. Leipzig, 13-16 de mayo de 2015.
13. Prieto LM, Obiang J, Álvarez P, Nzi E, Abanga F, Molongua I, Abad C, Fernández McPhee C, Guillén S, Holguín A, Vargas A, Rojo P, Avedillo P, Ramos JT. **Early Infant Diagnosis: scaling-up the program to prevent mother-to-child transmission (PMTCT) of HIV in Equatorial Guinea (GQ)**. Abstract 0867. 33rd ESPID. Leipzig, 13-16 de mayo de 2015.

Así mismo, se ha considerado oportuno mencionar que el trabajo de investigación que ha resultado en esta Memoria ha sido reconocido con los siguientes premios:

1. Premio 24ª Beca DODOT 2012 de investigación Pediátrica al proyecto titulado “Diagnóstico precoz de la infección por VIH-1 en hijos de madres que viven con VIH en Bata, Guinea Ecuatorial”, cuyo investigador principal es el Dr. Luis Manuel Prieto Tato. Hospital Universitario de Getafe.
2. ESPID General Travel Award 2014 al investigador Dr. Luis Manuel Prieto Tato. Hospital Universitario de Getafe.

Por último, se ha considerado incluir también en el Anexo I de esta Memoria dos artículos estrechamente relacionados con este trabajo de investigación en los cuales el doctorando ha participado como coautor durante el periodo de realización de la tesis:

1. Badillo Navarro K, Prieto Tato L, Obiang Esomoyo J, Avedillo Jiménez P, Vargas Brizuela A, Rojo Conejo P. **Evaluación inicial del programa de prevención de la transmisión materno-infantil de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Guinea Ecuatorial.** *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:31-6. FI: 1.88 (Tercer cuartil, Enfermedades Infecciosas).

2. Fernández McPhee C, Álvarez P, Prieto L, Obiang J, Avedillo P, Vargas A, Rojo P, Abad C, Ramos JT, Holguín A. **HIV-1 infection using dried blood spots can be confirmed by Bio-Rad Geenius™ HIV 1/2 confirmatory assay.** *J Clin Virol.* 2015;63:66-9. FI: 3.46 (1er cuartil, Enfermedades Infecciosas).

ÍNDICE

Agradecimientos.....	15
Índice de abreviaturas.....	19
Listado de publicaciones incluidas en la memoria.....	25
RESUMEN	37
SUMMARY	43
INTRODUCCIÓN	49
Epidemiología de la infección por VIH	51
Transmisión vertical de la infección VIH-1.....	53
Programas de PTMH en Europa y EEUU. Nuevos retos.....	59
Seguridad del tratamiento antirretroviral durante la gestación	62
Malformaciones congénitas y exposición intraútero a antirretrovirales.....	65
Transmisión vertical y programas PTMH en países con recursos limitados...	67
Transmisión vertical de VIH en Guinea Ecuatorial	71
Diagnóstico precoz de la infección por VIH-1 en niños basado en DBS	75
OBJETIVOS	77
PUBLICACIONES	81
CAPÍTULO 1	
Transmisión vertical de VIH-1 en la Cohorte de Madrid y factores de riesgo de transmisión.	83
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	85
RESULTADOS	86
CAPÍTULO 2	
Malformaciones congénitas en los hijos de madres con infección por VIH-1 en la Cohorte de Madrid.....	95
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	97
RESULTADOS	98

CAPÍTULO 3

Evaluación del programa de la prevención de la transmisión vertical de VIH-1 en Bata, Guinea Ecuatorial.....	111
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	113
RESULTADOS	114
DISCUSIÓN	137
Carga viral de VIH-1 y transmisión vertical.....	140
Exposición a antirretrovirales intraútero y riesgo de malformaciones congénitas	144
Evaluación del programa de PTMH basado en DBS en Bata, Guinea Ecuatorial.....	148
CONCLUSIONES	151
ANEXO I: OTRAS PUBLICACIONES	155
BIBLIOGRAFÍA	167

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS DE LA INTRODUCCIÓN Y LA DISCUSIÓN

Tabla 1: Epidemiología de la infección por VIH	56
Tabla 2. Factores de riesgo de la transmisión vertical.....	59
Tabla 3. Efectos secundarios del tratamiento antirretroviral en la gestante....	67
Tabla 4. Efectos secundarios del tratamiento antirretroviral en el feto y en el recién nacido.....	68
Tabla 5. Recomendaciones OMS para la prevención de la TV de VIH 2012...	74
Figura 1. TV de VIH según tiempo de tratamiento antirretroviral en la gestación.....	61
Figura 2. Enfoque integral de la prevención de la TV de VIH en niños.....	72
Figura 3. Supresión de CVP en relación a la duración del TAR	150

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Se estima que actualmente 35 millones de personas viven con la infección por VIH a nivel mundial. En la última década se han realizado grandes avances en el control de la epidemia, lo que ha permitido una reducción de aproximadamente el 40% de las nuevas infecciones. De igual modo, a escala mundial, se ha observado una reducción de hasta un 58% en las nuevas infecciones en niños en 2013 respecto a 2001.

Desde el inicio de la epidemia de la infección por el VIH, la transmisión vertical del virus de una madre infectada a su hijo se ha considerado un problema de salud pública de primera magnitud. La reducción en las tasas de infección en los niños se ha conseguido con la puesta en marcha de programas específicos de prevención de la transmisión vertical de VIH. Estos programas presentan características muy diferentes según el entorno en el que se desarrollan. Así, en los países con recursos limitados, la alta morbilidad materna e infantil asociada a la infección por VIH ha llevado progresivamente hacia un enfoque programático en la estrategia de la prevención de la transmisión vertical, y en los países con mayores recursos, los programas han presentado progresivamente un enfoque más individualizado.

OBJETIVOS

En relación a todo ello, el objetivo general de esta memoria fue estudiar las características y la evolución temporal de los programas de prevención de la transmisión vertical de VIH-1 en dos cohortes de diferentes entornos: una cohorte de mujeres con infección por VIH-1 y sus hijos expuestos en Madrid,

España, y una cohorte de mujeres con infección por VIH-1 y sus hijos expuestos en Bata, Guinea Ecuatorial.

De forma específica, analizamos las tasas de transmisión vertical de VIH-1, así como los posibles factores de riesgo de transmisión en la Cohorte de Madrid de mujeres con infección por VIH-1 y sus hijos expuestos desde el año 2000 a 2007. La Cohorte de Madrid es un estudio observacional prospectivo en ocho centros sanitarios de la Comunidad Autónoma de Madrid que incluye a las mujeres con infección por VIH-1 durante la gestación y a sus hijos desde el momento del nacimiento.

Con el fin de poder aportar información sobre la seguridad del tratamiento antirretroviral en la gestación, analizamos la prevalencia y tipos de malformaciones congénitas observados en los hijos de madres con infección por VIH-1 en esta cohorte desde el año 2000 a 2009, y también la posible asociación con la exposición intraútero a antirretrovirales.

Por último, analizamos la eficacia del programa de prevención de la transmisión vertical de VIH-1 en una cohorte de mujeres con infección por VIH-1 y sus hijos expuestos en Bata, Guinea Ecuatorial. Para ello realizamos un estudio observacional prospectivo en el *Hospital Regional de Bata y Centro de Salud María Rafols*. Se incluyeron los hijos de las madres con infección por VIH-1, con edades comprendidas entre las 6 semanas y los 6 meses, durante su seguimiento prenatal en la Consulta de Salud Materno-Infantil desde noviembre de 2012 hasta diciembre de 2013. Para evaluar la tasa de transmisión vertical de VIH-1 se recogieron muestras sanguíneas en papel de filtro (*dried blood spots*) en los lactantes expuestos y se enviaron para análisis con la técnica Siemens VERSANT HIV-1 RNA v1.0 (kPCR) al Laboratorio de

Epidemiología Molecular del VIH del Hospital Ramón y Cajal-IRYCIS, Madrid, España.

RESULTADOS

La tasa de transmisión vertical de VIH-1 observada en los 803 pares de madres/niños de la Cohorte de Madrid fue de 1.6% (IC 95%: 0.68-2.55). En todos los casos de transmisión vertical de VIH-1 se observó que la duración del tratamiento antirretroviral durante la gestación fue menor de 16 semanas. Sólo en un caso el recién nacido se infectó a pesar del tratamiento antirretroviral en la gestación y una carga viral de VIH-1 próxima al parto indetectable. En este caso, la madre presentó problemas de adherencia al tratamiento antirretroviral durante la gestación.

De acuerdo a la clasificación EUROCAT, se observaron 72 malformaciones congénitas mayores en 62 niños en la Cohorte de Madrid, lo que representa una prevalencia de 6.9% (IC 95%: 5.3-8.7). No se observaron diferencias significativas en la prevalencia de malformaciones congénitas entre aquellos niños expuestos a ARV en el 1º trimestre de gestación con aquellos expuestos más tardíamente [7.0% (23/329) versus 6.8% (39/568); $p=1.00$] y los no expuestos a tratamiento en la gestación [7.0% (23/329) versus 7.5% (6/80); $p=0.80$]. Tampoco se observó ninguna asociación en la exposición intraútero a cada uno de los fármacos antirretrovirales y la prevalencia de malformaciones congénitas.

Por último, la tasa de transmisión vertical de VIH-1 observada en la cohorte de 69 madres con infección por VIH-1 en Bata fue de 2.9% (IC 95%: 0.2-10.5). Al comparar las características de las madres y los niños con las de

un estudio previo en los mismos centros durante el periodo 2008-2011, observamos un aumento significativo en la cobertura antirretroviral durante la gestación [52% (54/103) vs. 69,2% (47/68), $p=0.02$].

CONCLUSIONES

La tasa de transmisión vertical de VIH-1 observada en la Cohorte de Madrid fue baja y similar a la observada en otras cohortes de Europa Occidental y EEUU. Los casos de transmisión vertical observados en la Cohorte de Madrid pueden considerarse en su mayoría, como ocasiones perdidas, en las que no se llevaron a cabo todas las medidas preventivas adecuadas para asegurar el control de la carga viral plasmática de VIH-1 durante la gestación, y así evitar la transmisión.

Los resultados que mostramos dan mayor evidencia de la seguridad del TAR en la gestación al no observarse ninguna asociación entre la exposición intraútero a fármacos antirretrovirales y una mayor prevalencia de malformaciones congénitas.

La tasa de transmisión perinatal de VIH-1 observada en una Cohorte de madres con infección por VIH-1 y sus hijos en Bata fue baja, lo que pone de manifiesto la eficacia del programa de prevención de la transmisión vertical. Además hemos podido observar un aumento significativo en la cobertura antirretroviral en los centros sanitarios de Bata, lo que refleja progresos en la puesta en práctica del mismo.

SUMMARY

BACKGROUND

At the end of 2013, there were 35 million people living with HIV worldwide. Progress in stopping new HIV infections has been dramatic in last teen years. In 2013, 240 000 children were newly infected with HIV. This is 58% lower than in 2001.

Since the beginning of the epidemic, HIV mother-to-child transmission (MTCT) has been recognised as a major public health issue. Great efforts have been done to reduce HIV infection among children. Scaling-up of effective and comprehensive prevention of MTCT services is the key for the success achieved. The WHO (World Health Organisation) recommends a programmatic approach to the prevention of vertical transmission. However, in settings where resources are less limited an individualised approach can be adopted.

AIM

In this context, we aimed to describe temporal patterns in the management of HIV-1 infected women and their newborns and to analyze the changes over time in the MTCT rates and risk factors in a multicenter prospective cohort in Madrid, Spain, but also in a prospective cohort in Bata, Equatorial Guinea.

We assessed HIV-1 MTCT rates and risks factors for infection in the Madrid Cohort of HIV-1 infected mothers and infants from 2000 to 2007. We also evaluated from 2000 to 2009 the prevalence of birth defects in children exposed *in utero* to antiretroviral drugs (ARVs) and assessed the association between *in utero* exposure to ARVs and birth defects in the Madrid Cohort of HIV-mother and infants pairs.

The last aim was to evaluate the rates of HIV-1 MTCT based on an HIV early infant diagnosis (EID) program in Bata, Equatorial Guinea. A prospective observational study was performed in *Regional Hospital of Bata* and *Primary Health Care Centre Maria Rafols*. Epidemiological, clinical and microbiological characteristics of HIV-1-infected mothers and their exposed infants were recorded. Dried blood spots for HIV-1 EID were collected from November 2012 to December 2013. HIV-1 genome was detected using Siemens VERSANT HIV-1 RNA 1.0 kPCR assay.

RESULTS

Thirteen children (1.6%, IC 95%: 0.68-2.55) were HIV-1 infected in the Madrid Cohort. All the cases of MTCT occurred when antiretroviral treatment was not given or was given for <16 weeks during pregnancy. HIV-1 infection occurred despite undetectable viral load at delivery in only one case. HAART was started in pregnancy at week 25. Adherence deemed not to be good during pregnancy. Positive RNA-HIV-1 test was observed in the first 48 hours of life.

Overall the birth defects rate observed in this cohort was 6.9% (IC 95%: 5.4-9.1) according to EUROCAT. There was no increased risk for infants exposed in the first trimester to ARVs compared with unexposed infants [7.0% (23/329) versus 7.5% (6/80); $p=0.80$]. No associations were observed between exposure to any ARV during pregnancy and birth defects.

Sixty nine HIV-1 infected women and their exposed infants were included in a prospective multicenter study in Bata. The rate of HIV-1 transmission observed was 2.9% (IC 95%: 0.2-10.5).

An increased access to ARVs in women [52% (54/103) vs. 69,2% (47/68), $p=0.02$] had been observed when compared with a previous period (2008-2011).

CONCLUSIONS

Similar to reports from other Western European countries, low MTCT rates were observed over time in the Madrid Cohort. Lack of timely provision of antiretroviral drugs was the main limitation to develop all preventive interventions available nowadays.

In utero exposure to ART was not proved to be a major risk factor of birth defects in infants. However the relatively small number of patients is a major limitation of this study.

The MTCT rate was evaluated for the first time in Equatorial Guinea based on EID. The rate of HIV-1 transmission observed was low. An increased access to ARVs during pregnancy when compared with a previous period could reflect a scale-up in PMTCT program.

INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VIH

Según datos de ONUSIDA, el Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA, se estima que 36.9 millones de personas vivían con la infección por VIH a nivel mundial en el año 2014. Desde el comienzo de la epidemia, aproximadamente 80 millones de personas han contraído la infección por el VIH y 40 millones de personas han fallecido a causa de enfermedades relacionadas con el virus.¹

En el año 2014, aproximadamente 2 millones de personas contrajeron la infección por VIH, lo que representa una disminución del 38% en el número de nuevas infecciones respecto a 2001. De igual modo, a escala mundial, 220.000 niños contrajeron la infección por VIH en 2014, un 58% menos que en 2001.¹

Aunque la mayor accesibilidad al tratamiento antirretroviral es una de las claves en los avances en el control de la epidemia, se estima que, en 2014, sólo el 41% de las personas que vivían con el VIH tenían acceso a TAR globalmente.¹

Los datos recogidos en la **Tabla 1** reflejan cómo la epidemia de VIH se distribuye de forma heterogénea a nivel mundial.

Tabla 1. Epidemiología de la infección por VIH

	Norteamérica y Europa Occidental y Central	África subsahariana
Personas que viven con la infección VIH; n, (rango)	2.300.000 [2.000.000 – 3.000.000]	24.700.000 [23.500.000 – 26.100.000]
Nuevas infecciones VIH; n, (rango)	88.000 [44.000 - 160.000]	1.500.000 [1.300.000 – 1.600.000]
Fallecimientos relacionados con el sida; n, (rango)	27.000 [23.000 – 34.000]	1.100.000 [1.000.000 – 1.300.000]
Cobertura del tratamiento antirretroviral; %	51%	37%
Nuevas infecciones por VIH en niños; n, (rango)	<500 [<200 - <500]	210.000 [180.000 - 250.000]

Tabla elaborada a partir de los datos consultados en The Gap Report. UNAIDS 2013. ¹

En España, desde el inicio de la epidemia en los años 80 hasta junio de 2014 se han notificado un total de 84.043 casos de sida, de los cuales 973 han sido declarados en pacientes pediátricos. En el año 2013, se notificaron 3278 nuevos diagnósticos de infección VIH, lo que supone una incidencia de 10,3/100.000 habitantes tras la corrección por retraso en la notificación.² Sólo se diagnosticaron 10 casos (0.3%) de infección por VIH en niños por transmisión vertical (TV).²

Actualmente la principal vía de transmisión de la infección en España son las relaciones sexuales sin protección, principalmente entre hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres (51.3%) seguida de los contactos entre heterosexuales (32.6%). En el año 2013, el 32,5% de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH se realizó en personas originarias de otros países. Cabe destacar que más del 50% de los nuevos diagnósticos de infección por VIH en mujeres eran en inmigrantes.

TRANSMISIÓN VERTICAL DE LA INFECCIÓN POR VIH-1

Desde el inicio de la epidemia de la infección por el VIH, la TV del virus de una madre infectada a su hijo se ha considerado un problema de salud pública de primera magnitud. Se estima que actualmente se infectan en el mundo todos los días aproximadamente 700 nuevos niños, en más del 90% de los casos por TV.¹

En países con recursos limitados, aproximadamente la mitad de los niños nacidos por TV fallece a los 2 años de vida cuando no se inicia ningún tratamiento antirretroviral.³ En países desarrollados, antes de la terapia antirretroviral, sin tratamiento específico, hasta la tercera parte de los niños desarrollaba sida o moría en los primeros 6 años.⁴

La transmisión vertical del VIH puede ocurrir intraútero, durante el parto o en el postparto, con tasas de transmisión variables dependiendo del momento de la infección materna y de las diferentes medidas adoptadas para prevenir la transmisión de la madre al hijo.⁵ La transmisión del virus es un mecanismo multifactorial. La infección intraútero es mediada por microtransfusiones sanguíneas de la madre al feto a través de la placenta y favorecida por otras infecciones del líquido amniótico. Estas microtransfusiones se vuelven más frecuentes por las contracciones uterinas en el momento del parto, lo que aumenta las probabilidades de transmisión del virus. Además, a través del canal del parto el feto tiene contacto mucocutáneo con la sangre materna, el líquido amniótico y las secreciones cervicovaginales. En el postparto el recién nacido puede infectarse a través de la lactancia materna.⁶

En ausencia de intervenciones específicas la tasa estimada de la transmisión vertical varía del 15% al 40%.⁵ En el caso de los niños que no reciben lactancia materna, se estima que aproximadamente dos terceras partes de las infecciones se producen durante el parto o en los momentos próximos al inicio del parto.⁷⁻⁹ De hecho, sólo una pequeña proporción de la transmisión vertical (<4%) ocurre en el primer trimestre, y menos del 20% ocurre antes de las 36 semanas de la gestación.¹⁰⁻¹¹

La lactancia materna representa también un momento de alto riesgo de transmisión vertical del VIH. Se estima que las tasas de transmisión aumentan hasta en un 15% cuando la lactancia materna se prolonga hasta los dos años de vida.¹²⁻¹⁴

El reconocimiento de los posibles factores involucrados en la transmisión vertical fue fundamental para implementar estrategias efectivas que permitiesen una máxima reducción en la transmisión vertical. Los principales factores de riesgo quedan recogidos en la **Tabla 2**.

En general, el riesgo de transmisión es mayor en las gestantes con estadios clínicos e inmunológicos de enfermedad avanzada y en aquellas con cargas virales plasmáticas de VIH elevadas.¹⁵⁻¹⁶ De hecho, la carga viral materna de VIH ha sido considerada como el principal, aunque no es el único, factor de riesgo de la transmisión vertical de VIH.¹⁷⁻¹⁹ El control de la carga viral con el tratamiento antirretroviral durante la gestación es fundamental para reducir la transmisión y por ello, la terapia antirretroviral ha sido el factor con mayor impacto en la prevención de la TV del VIH.²⁰

Uno de los avances más significativos en la prevención de la transmisión vertical de VIH se consiguió en 1994 con el estudio PACTG 076. Se trataba de un estudio aleatorizado, doble ciego, en el que se demostró que la utilización de zidovudina (ZDV) oral en la mujer desde la decimocuarta semana de gestación, intravenosa en el momento del parto, y posteriormente de forma oral en el recién nacido durante las primeras 6 semanas de vida, reducía la TV del virus en aproximadamente dos terceras partes.²¹

Tabla 2. Factores de riesgo de la transmisión vertical de VIH

Factores virales

Carga viral plasmática; carga viral en tracto genitourinario, carga viral en leche materna.

Características virales: genotipo, fenotipo, tropismo, resistencia a los fármacos antirretrovirales, capacidad de escape inmune.

Factores del huésped

Factores inmunológicos

Linfocitos CD 4- Estadío inmunológico.

Otros factores inmunes (anticuerpos neutralizantes).

Factores inmunes en la leche materna.

Respuesta inmune fetal/neonatal (respuesta de linfocitos citotóxicos).

Factores genéticos (tipo HLA fetal, concordancia HLA madre/hijo, polimorfismos de los factores involucrados en la respuesta inmune innata)

Integridad de barreras

Corioamnionitis/patología placentaria/estadío madurativo.

Patología genitourinaria/ Infecciones de transmisión sexual.

Mastitis/patología mamaria.

Madurez gastrointestinal del recién nacido.

Integridad cutáneo/mucosa en el recién nacido.

Deficiencia de Vitamina A y/o otros micronutrientes.

Factores obstétricos

Tipo de parto.

Tiempo de parto.

Procedimientos invasivos obstétricos.

Duración de la ruptura de membranas.

Modificado de Kourtis AP. Mother-to-Child Transmission of HIV: Pathogenesis, Mechanisms and Pathways. Clin Perinatol. 2010;37:21–737

En un segundo gran avance, el tratamiento antirretroviral combinado ha permitido en años posteriores la reducción adicional en las tasas de TV.²¹⁻²² De forma interesante, el tratamiento antirretroviral ofrece una protección adicional incluso en aquellas mujeres con viremias bajas en el momento del parto.²³

Actualmente, en la época del tratamiento combinado, cuando los casos de transmisión en EEUU y Europa Occidental se han reducido por debajo del 2%, el control precoz y mantenido de la carga viral durante la gestación sigue siendo considerado como una medida clave para conseguir una reducción aún mayor en la transmisión. En la era del TAR combinado, el Colaborativo Europeo observó un aumento significativo del riesgo de TV en el caso de las mujeres con una carga viral de VIH > 1000 copias/ml. [OR 12.1 (2.31–63.1)]. En la cohorte británica se ha observado cómo un mayor tiempo de tratamiento antirretroviral durante la gestación se asociaba a menores tasas de transmisión vertical, una vez ajustados los resultados por la carga viral, el sexo del recién nacido y el tipo de parto.²⁴ Con la información aportada por los estudios de cohorte se han podido definir modelos en los que se observa cómo disminuye progresivamente el riesgo de TV de VIH tras el inicio del tratamiento antirretroviral. En estos modelos se observa cómo el riesgo de TV disminuye con cada semana de TAR durante la gestación pero de forma dependiente a la carga viral basal (**Figura 1**).²⁵

Figura 1. Probabilidad de TV de VIH según tiempo de tratamiento antirretroviral en la gestación.

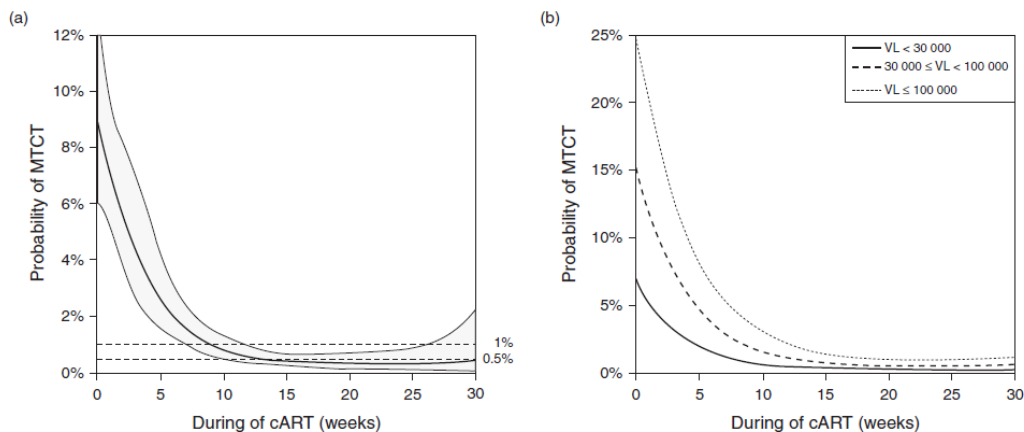


Fig. 1. Probability of mother-to-child HIV transmission by duration of combination antiretroviral therapy. (a) Overall ($n = 6206$). (b) Stratified by baseline viral load among women with pretreatment viral load available ($n = 3999$). Note that Y-axis scales are different. (a) Gray shaded area = 95% prediction confidence intervals; dotted lines are shown at 0.5 and 1% probability of transmission. cART, combination antiretroviral therapy; MTCT, mother-to-child transmission; VL, viral load.

Townsend CL. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS*. 2014;28:1049-57.

La cohorte francesa ha estudiado con detenimiento las características de los niños que se infectaron a pesar de presentar sus madres cargas virales < 500 copias/ml en el momento del parto, lo que se ha denominado transmisión residual de la infección VIH-1. En un estudio de casos y controles observaron que la transmisión residual se asoció de forma significativa a un peor control de la carga viral plasmática durante la gestación [porcentaje de casos y controles con carga viral < 500 copias/ml en semana 14: (0% vs 38.1%; $p=0.02$); en semana 28 (7.7% vs 62.1%; $p=0.005$) y en semana 32 (21.4% vs 71.1%; $p=0.004$) respectivamente]. La detección de cargas virales ≥ 500 copias/ml en la semana 30 de gestación fue el único factor independiente asociado con la infección después de ajustar por varios factores de confusión.²⁶⁻²⁷

Resulta interesante como los efectos de otros factores de riesgo en la TV pueden verse reducidos en el caso de que las mujeres se encuentren en tratamiento antirretroviral con cargas virales indetectables en el momento del parto. Así por ejemplo, se ha observado que cuando las mujeres se mantienen en TAR con CVP indetectable el riesgo de TV no es mayor en aquéllas con tiempo de rotura de membranas mayor de 4 horas respecto a las que presentan tiempo de rotura menor de 4 horas.²⁸

La elección del tipo de parto también se puede ver modificada de acuerdo a la CVP en la gestante con TAR. Existe evidencia para recomendar la cesárea programada como el tipo de parto de elección en aquellas mujeres con cargas virales próximas al parto > 1000 copias/ml.^{29,30} De igual forma, datos de las cohortes europeas y americanas demuestran que en el caso de las mujeres en tratamiento antirretroviral que llegan al final de la gestación con CVP indetectable, la cesárea programada no añade ningún beneficio sobre el parto vaginal.^{25,27,31-32} Actualmente las guías españolas de seguimiento de la mujer con infección por VIH durante la gestación y el parto, y también las guías americanas y británicas, recomiendan parto vaginal en vez de cesárea en el caso de una mujer en tratamiento antirretroviral que alcanza el final de la gestación con carga viral indetectable.³³⁻³⁵

Por último, es importante señalar el gran avance que supuso en los países con recursos limitados la demostración de la eficacia de diversos regímenes de antirretrovirales en la reducción de la transmisión de la infección VIH durante la lactancia materna.³⁶⁻³⁸

PROGRAMAS DE PTMH EN EUROPA Y EEUU. NUEVOS RETOS PARA EVITAR LA TRANSMISIÓN.

En los países con mayores recursos, el diagnóstico precoz de la infección por VIH-1 en la gestación, así como la administración de tratamiento antirretroviral de gran actividad y la elección adecuada del tipo de parto, han permitido tasas de TV menores del 2% desde hace más de 10 años.^{25,27,39-40} En estudios de cohortes de EEUU y Europa Occidental, se ha observado la importancia del control de la carga viral de VIH-1 con el tratamiento antirretroviral durante la gestación para evitar la infección.

Con el fin de prevenir la TV del VIH es imprescindible que tanto las mujeres embarazadas como aquellas que planifiquen un embarazo conozcan su posible condición de infectadas por el VIH. Las guías españolas recomiendan que la serología frente al VIH se solicite en la primera visita de la gestación y en caso de no ser posible en ese momento, debe realizarse lo antes posible. Se recomienda repetir la prueba en el tercer trimestre de gestación, en el caso de que la primera prueba fuese negativa.³³

La mujer con infección VIH puede requerir iniciar tratamiento antirretroviral durante la gestación, ya sea por las características clínicas virológicas e inmunológicas que presente, o para la prevención de la TV, aunque no lo precise para su salud en ese momento.³³⁻³⁵ La recomendación actual de tratamiento antirretroviral en la gestación se basa generalmente en una combinación de fármacos con dos análogos de nucleós(t)idos (ITIAN) y un inhibidor de la proteasa (IP), o con dos ITIAN y un inhibidor de retrotranscriptasa no análogo de nucleósido (ITINN). Sin embargo, en algunas

ocasiones, otros regímenes que incluyen fármacos antirretrovirales de otras familias son necesarios.³³⁻³⁵

Los criterios para el uso de fármacos ARV en la mujer embarazada difieren respecto a las recomendaciones generales en el adulto, ya que hay que considerar no sólo la eficacia de estos fármacos durante el embarazo, situación fisiológica que se acompaña de importantes cambios en la farmacocinética y farmacodinamia de los antirretrovirales, sino también su seguridad en la madre durante la gestación y en el feto.³³⁻³⁵

Previamente referíamos como los estudios de cohortes han mostrado la gran eficacia de los regímenes TAR utilizados en la gestación y como además la mayor duración del tratamiento antirretroviral durante la gestación se ha asociado de forma significativa con una menor transmisión.²⁴⁻²⁷ Sin embargo, y a pesar de los grandes avances realizados, todavía se producen casos de transmisión vertical en países con mayores recursos.⁴¹⁻⁴⁴ Los retos en estos países incluyen la educación en sexualidad y la prevención de embarazos no deseados en mujeres en edad fértil, con especial atención a las adolescentes,⁴⁵⁻⁴⁶ así como eliminar las barreras en la atención a los programas de salud materno-infantil, que impidan el diagnóstico y tratamiento precoz de la infección en la población más vulnerable.⁴⁷⁻⁴⁸ Las mujeres que inician un control tardío de la gestación tienen menos probabilidades de recibir un tratamiento antirretroviral lo suficientemente prolongado que les permita llegar al final de la gestación con una CVP indetectable.⁴³

La primoinfección por VIH durante la gestación multiplica el riesgo de transmisión vertical. La elevada carga viral materna, los bajos niveles de

anticuerpos maternos frente al VIH y el retraso en el inicio del tratamiento antirretroviral que puede ir asociado a que la infección no es detectada inicialmente son factores relacionados con este mayor riesgo.⁴⁹ En nuestro entorno, el riesgo de transmisión vertical se multiplica entre 9 y 15 veces en el caso de mujeres con primoinfección en la gestación, cuando se compara con mujeres con infección crónica por VIH.⁵⁰

El control mantenido de la carga viral durante la gestación es fundamental para evitar la transmisión.^{25,27} La adherencia al tratamiento antirretroviral en la gestación puede verse comprometida. Se estima que aproximadamente sólo el 75% de las gestantes tienen una adherencia adecuada al tratamiento antirretroviral durante la gestación.⁵¹ Los síntomas secundarios a los cambios fisiológicos de la gestación⁵², pero también la toxicidad del tratamiento antirretroviral⁵³ y el estigma^{54,55} asociado a la infección pueden ser factores que influyan en esta menor adherencia.

A pesar de una mayor eficacia de los tratamientos combinados actuales, algunas mujeres en situación clínica o inmunoviológica avanzadas han experimentado ya tratamientos previos con varios regímenes antirretrovirales, lo que puede dificultar el control de la carga viral durante la gestación y que fracase la prevención en la TV.^{56,57} Las mujeres que se infectaron de forma perinatal por el VIH en nuestro medio son un ejemplo de pacientes que han recibido múltiples regímenes de tratamiento y que han seleccionado resistencias a varias familias de fármacos.⁵⁸ No obstante, en el momento actual el desarrollo de nuevos fármacos antirretrovirales como darunavir/r, tipranavir/, etravirina, rilpivirina y los inhibidores de la integrasa han permitido construir

esquemas eficaces en casos de estas pacientes, permitiendo evitar la TV del virus.⁵⁹⁻⁶⁴

En el caso de los inhibidores de la integrasa es destacable tanto su mayor rapidez en la supresión de la carga viral, así como su alto paso transplacentario, lo que les convierte en unos fármacos muy atractivos en el caso de las pacientes con diagnóstico tardío de la infección por VIH en el embarazo o que se presentan tarde al control de la gestación.⁶⁵⁻⁶⁷ Los datos aportados por los estudios de cohortes pueden ser muy valiosos para evaluar la eficacia y la seguridad de estos nuevos tratamientos durante la gestación.

SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL DURANTE LA GESTACIÓN

La toxicidad de los antirretrovirales en la gestación sigue siendo un motivo actual de preocupación.

Además de los efectos adversos observados en los adultos que inician tratamiento antirretroviral, se han descrito efectos adversos específicos en relación al tratamiento antirretroviral durante la gestación (**Tabla 3**).^{68,69}

Tabla 3. Principales efectos adversos del tratamiento antirretroviral descritos durante la gestación en la mujer.

Efecto adverso	Comentario	Referencia
Hepatotoxicidad	La toxicidad hepática se ha asociado con el inicio de NVP en la gestación en mujeres con CD \geq 250/mm ³	Bera et al. ⁷⁰ Ford et al. ⁷¹
Anemia y neutropenia	La anemia y la neutropenia se han asociado con la ZDV.	Connor et al. ⁷²
Preeclampsia	La HTA en la gestación se ha asociado con mayores prevalencias de prematuridad y de RN con BPEG	Chen et al. ⁷³ Suy et al. ⁷⁴
Diabetes gestacional	La diabetes gestacional se ha asociado al tratamiento antirretroviral, fundamentalmente IP.	González Tomé MI et al. ⁷⁵

Modificado de Newell ML. Safety of antiretroviral drugs in pregnancy and breastfeeding for mother and child. Curr Opin HIV AIDS 2013, 8:504–510

Abreviaturas: AZT, zidovudina; BPEG, bajo peso para edad gestacional; HTA, hipertensión arterial; IP, inhibidor de proteasa; NVP, nevirapina; RN, recién nacido.

De igual forma, el efecto de la exposición intraútero a antirretrovirales en el feto y en el recién nacido no es bien conocido. El daño potencial al feto no sólo depende del fármaco, sino de la dosis y del momento de exposición en la gestación. En la **Tabla 4** se recogen los principales efectos adversos que se han relacionado con la exposición intraútero al tratamiento antirretroviral.

Tabla 4. Principales efectos adversos del tratamiento antirretroviral durante la gestación descritos en el feto y el recién nacido

Efecto adverso	Fármaco	Comentario	Referencia
Prematuridad BPEG*	IP potenciados ARV	La combinación de ARV y el tratamiento prolongado se ha asociado con prematuridad, BPEG e interrupciones espontáneas de la gestación.	Chen et al. ⁷⁶ Lopez et al. ⁷⁷ Rudine et al. ⁷⁸ Kourtis AP et al. ^{79,83} E.C.S. ⁸⁰ Thorne C et al. ⁸¹ Patel K et al. ⁸² Watts DH et al. ⁸⁴ Fowler MG et al. ⁸⁵
Anemia	Zidovudina. Otros ARV	Efecto transitorio	Nielsen-Saines et al. ⁸⁶ Neubert et al. ⁸⁷
Neutropenia	Zidovudina. Otros ARV	Efecto más prolongado	Nielsen-Saines et al. ⁸⁶ Neubert et al. ⁸⁷
Insuficiencia adrenal	LPV/r	Efecto transitorio leve (< 42 semanas de edad gestacional)	Simon et al. ⁸⁸
Ictericia neonatal	ATV	Posible riesgo de ictericia neonatal en relación a inmadurez de la glucuronidación (gen UGT1A1)	Mandelbrot L et al. ⁸⁹ Eley T et al. ⁹⁰
Toxicidad mitocondrial	Zidovudina. Otros ARV	Depleción de DNA mitocondrial	Adrovandi GM et al. ⁹¹ Ross et al. ⁹² Hernandez et al. ⁹³ Kimse et al. ⁹⁴ Blanche S et al. ⁹⁵ Barret B et al. ⁹⁶
Alteraciones del metabolismo óseo	Tenofovir	Posible disminución de la masa ósea al nacimiento. Efecto leve en el crecimiento y en el PC al año de vida.	Gibb et al. ⁹⁷ Siberry et al. ^{98,99}
Malformaciones congénitas	Ver texto		

*La infección VIH materna es *per se* un factor de riesgo de prematuridad, BPEG e interrupción espontánea de la gestación.

Modificado de Newell ML. Safety of antiretroviral drugs in pregnancy and breastfeeding for mother and child. Curr Opin HIV AIDS 2013, 8:504–510.

Abreviaturas: ARV, antirretrovirales; ATV, atazanavir; AZT, zidovudina; BPEG, bajo peso para edad gestacional; IP, inhibidor de proteasa; LPV/r, lopinavir potenciado con ritonavir; PC, perímetro cranial; RN, recién nacido.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y EXPOSICIÓN INTRAÚTERO A ANTIRRETROVIRALES

Según la clasificación de la FDA para la seguridad de los fármacos antirretrovirales en el desarrollo embrionario y fetal, catorce antirretrovirales son clasificados como categoría B en la gestación, 11 son categoría C y un fármaco, efavirenz, es categoría D.³⁵

De forma global no se ha observado un aumento total del porcentaje de malformaciones congénitas en niños expuestos a antirretrovirales intraútero en grande series de pacientes en Europa y EEUU. En el registro internacional del uso de antirretrovirales durante la gestación (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) se estima una prevalencia de las MC del 2.9% (IC 95%: 2.5% - 3.3%) entre los 8.459 niños con exposiciones de ARV en el primer trimestre, dato que es similar a la tasa de malformaciones congénitas en la población general.¹⁰⁰ El Estudio Colaborativo Europeo observa una prevalencia de MC de 1.8% (IC 95%: 0.97–3.0) en 789 niños expuestos con ARV en 1º trimestre.¹⁰¹

Sin embargo en otros estudios las prevalencias de malformaciones congénitas observadas fueron más altas. Así, los datos procedentes del estudio *PACTG protocols 219 and 219C* muestran una prevalencia del 5.8% (IC 95%: 4.2-7.8) en 763 niños con exposición en 1º trimestre¹⁰² y en el estudio *International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group protocol P1025* se observó una prevalencia de MC de 6.4% en los 517 niños expuestos en 1º trimestre.¹⁰³

Algunos autores han señalado que los diferentes sistemas de registro y los diferentes programas de seguimiento de los recién nacidos expuestos

podrían justificar estas diferencias observadas en las prevalencias de MC.¹⁰⁰

Por otro lado, algunos tipos concretos de malformaciones congénitas se han relacionado de forma específica con la exposición a determinados fármacos durante la gestación. Efavirenz se ha asociado a defectos del tubo neural y a otras alteraciones neurológicas en un pequeño número de niños expuestos durante la gestación.^{104,105} Previamente se había observado que EFV producía toxicidad del SNC en fetos de monos expuestos.¹⁰⁶ Un metanálisis reciente no observó diferencias significativas en el riesgo de malformaciones congénitas, incluidas malformaciones neurológicas, en recién nacidos expuestos a EFV en primer trimestre respecto a los no expuestos [RR 0.85 (IC 95%: 0.61-1.20)].¹⁰⁷ Estos resultados fueron la base de la recomendación de la OMS sobre el uso de EFV en la gestación.¹⁰⁸ Sin embargo un estudio reciente vuelve a relacionar a EFV con la aparición de MC del SNC en niños expuestos.¹⁰⁹

La exposición durante el primer trimestre de gestación a ZDV se ha relacionado con un aumento significativo en la prevalencia de hipospadias.¹¹⁰ En la cohorte francesa se ha observado una asociación entre la exposición a ZDV durante la gestación y la presencia de malformaciones congénitas cardíacas.¹¹¹

Por otro lado, se han comunicado defectos congénitos en hasta un 4.7 % (2.9-7.2%) de los recién nacidos con exposición en el primer trimestre a didanosina.¹⁰⁰

La exposición intraútero a nuevos fármacos es cada vez más frecuente. Tenofovir (TDF) es un fármaco cada vez más empleado en embarazadas tras la recomendaciones de tratamiento antirretroviral de la OMS de 2010.¹¹²

Aunque también está clasificado en la categoría B de la FDA, existen dudas en relación a las posibles alteraciones en el metabolismo calcio/fósforo y a la nefrotoxicidad asociada a su uso. Estudios recientes no han observado un aumento significativo de malformaciones congénitas, ni alteraciones renales en niños expuestos intraútero, sin embargo sí que se ha observado una menor masa ósea en los recién nacidos expuesto. El significado clínico de este hallazgo está aún por definir.⁹⁸⁻⁹⁹

En EEUU el uso de atazanavir (ATV) ha aumentado progresivamente en los últimos años.¹¹³⁻¹¹⁴ En un estudio prospectivo en el que se incluían más de 200 exposiciones en primer trimestre a ATV se observó una mayor prevalencia de malformaciones congénitas fundamentalmente en la piel [aOR 6.01 (1.43-25.33)] y en el sistema locomotor [aOR 2.57 (1.30-5.08)].¹¹⁵

Por todo ellos, y aunque los beneficios en la mujer y en la prevención de la TV de VIH-1 justifican el uso del TAR en la gestación, son necesarios más datos que ayuden a conocer los posibles efectos teratogénicos asociados a los fármacos antirretrovirales. Además la aparición de nuevos fármacos antirretrovirales, y su uso cada vez más frecuente durante el embarazo, hacen aún más necesario mantener esta vigilancia epidemiológica.

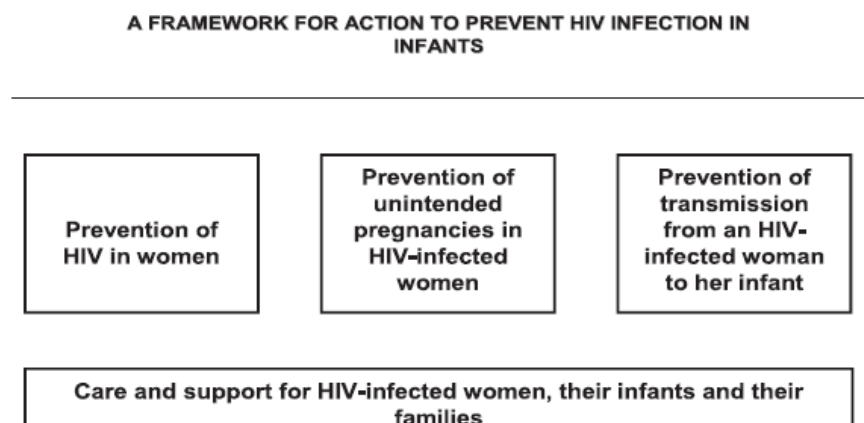
TRANSMISION VERTICAL Y PROGRAMA DE PTMH EN PAÍSES CON RECURSOS LIMITADOS

En el contexto de los objetivos de desarrollo del milenio (ODM) se han realizado importantes avances en la prevención de la TV de VIH a nivel mundial.¹¹⁶⁻¹¹⁷ Los tres objetivos principales de la OMS en su

visión estratégica sobre la prevención de la TV de VIH en el periodo 2010-2015 fueron expandir programas eficaces e integrales de PTMH a nivel global y de cada nación, demostrar el impacto en la Salud Pública de los programas de PTMH y fortalecer los vínculos entre los programas de salud maternoinfantil, salud reproductiva y PTMH.¹¹⁸

Estos objetivos pretendían, con un fin directo, la reducción de la mortalidad maternoinfantil. Así ONUSIDA estableció como objetivo para 2015 reducir en un 90% las nuevas infecciones por VIH en niños a nivel mundial y hasta en un 50% los fallecimientos maternos relacionados con el sida.¹¹⁹

Figura 2. Enfoque integral de la prevención de la TV de VIH en niños.



Adaptado de Govender T. Eliminating mother to child transmission of HIV-1 and keeping mothers alive: recent progress. *Journal of Infection*.2014;68:57-62.¹²¹

La OMS ha desarrollado una estrategia de abordaje integral de la prevención de la TV de VIH, que considera como puntos clave la reducción de la incidencia del VIH en las mujeres, la mejora en los métodos de planificación familiar y una mayor cobertura en el acceso a los ARV, con el fin de reducir sustancialmente las nuevas infecciones por VIH en niños.¹²⁰

El efecto de la implementación de las recomendaciones recogidas en la estrategia de la OMS se traduce en una reducción a escala mundial del 58% de las nuevas infecciones por VIH en niños en el periodo 2001 a 2013. Además, se estima que el uso de antiretrovirales durante la gestación ha evitado aproximadamente 350.000 nuevas infecciones en niños en los últimos años, la gran mayoría de ellas en África Subsahariana.¹

A nivel mundial hubo más de 1,4 millones [1,3 millones - 1,6 millones] de mujeres embarazadas con infección por VIH en 2013 en países con rentas medias y bajas, de las cuales aproximadamente el 67% [62% -73%] recibieron TAR para la prevención de la TV de VIH. Aunque el número de mujeres embarazadas con infección por VIH se ha mantenido relativamente estable desde el año 2009, las tasas de cobertura antirretroviral han aumentado de forma significativa. Como consecuencia, las tasas de TV en estos países en 2013 se han reducido al 17% [14-19%], respecto a tasas del 26% [23-29%] en 2009.¹²¹

Paralelamente a estos objetivos se han introducido cambios en las directrices de las guías de tratamiento antirretroviral de la OMS que se han caracterizado por recomendar progresivamente pautas más complejas y eficaces a todas las mujeres, independientemente de su estadio clínico o inmunológico.¹²¹

Las primeras directrices para el uso de medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de las mujeres embarazadas y la prevención de la infección por VIH en sus recién nacidos fueron emitidas por la OMS en 2000 e incluían también recomendaciones sobre la alimentación infantil.¹²² En 2004, la OMS revisó sus recomendaciones con un enfoque basado en la

simplificación del tratamiento: TARGA en el caso de la gestante con criterio clínico o inmunológico y profilaxis corta con AZT y dosis única de NVP en el momento del parto en el caso de la mujer sin estadio avanzado de la enfermedad.¹²³ La evidencia científica emergente y la experiencia de algunos programas en países con recursos limitados, llevan a la OMS a una nueva revisión en 2006 en las que se recogen ya recomendaciones basadas en un nuevo enfoque de salud pública.¹²⁴

Tabla 5. Recomendaciones OMS para la prevención de la TV de VIH 2012

	Madre		Recién nacido
	Tratamiento (linfocitos CD4 ≤ 350/mm³)	Profilaxis (linfocitos CD4 > 350/mm³)	
Opción A	Triple terapia con ARV, iniciados tras diagnóstico y mantenidos de por vida.	<i>Gestación:</i> AZT iniciado en semana 14 <i>Intraparto:</i> Dosis única de NVP e inicia AZT/3TC <i>Postparto:</i> AZT/3TC durante 7 días	Profilaxis con AZT o NVP durante 4-6 semanas
Opción B	Triple terapia con ARV, iniciados tras el diagnóstico y mantenidos de por vida.	Triple terapia iniciada a partir de la semana 14 y mantenida hasta una semana después del fin de lactancia materna.**	Profilaxis con AZT o NVP durante 4-6 semanas.*
Opción B +	Triple terapia con ARV, iniciados tras el diagnóstico y mantenidos de por vida, independientemente del estadio clínico e inmunológico.		Profilaxis con AZT o NVP durante 4-6 semanas

* En el caso de que el recién nacido vaya a recibir lactancia materna y la madre no vaya a recibir tratamiento antirretroviral a partir del postparto, se recomienda profilaxis en el niño con NVP diaria hasta 1 semana después de suspensión de la lactancia materna. **En caso de lactancia artificial la triple terapia es suspendida en postparto.

Abreviaturas: ART, antirretroviral; AZT, zidovudina; NVP, nevirapina; 3TC, lamivudina

Modificado de Stevens J. Mother to child transmission of HIV: What works and how much is enough?. Journal of Infection.2014;69,56-62.¹²⁵

Un cambio significativo se observó con la revisión de las directrices de 2010. Sobre la base de estudios que ponían en relieve la importancia de un inicio más precoz del tratamiento, las directrices cambian el dintel de CD4 de inicio de tratamiento a 350 células/mm³. Para las mujeres con recuentos de linfocitos CD4 mayores de 350/mm³, las guías mantienen la recomendación de la profilaxis combinada con antirretrovirales (que es denominada como opción A) pero incluyen por primera vez la posibilidad en estas mujeres de triple terapia como profilaxis para la prevención de la TV (opción B). Además, y de forma muy importante, en base a la evidencia generada, recomendaban la profilaxis con antirretrovirales bien en la madre, o en recién nacido, para evitar la infección postnatal en caso de lactancia materna.¹¹² Finalmente en 2012, unas nuevas recomendaciones (**Tabla 5**) recogían la opción de no suspender la triple terapia iniciada como profilaxis en el embarazo con el fin de asegurar la eficacia en la prevención de la TV (incluida la transmisión postparto), y además de prevenir la TV en futuros embarazos, disminuir la morbilidad materna (opción B+).¹²⁶

TRANSMISION VERTICAL DE VIH EN GUINEA ECUATORIAL

En África Subsahariana, donde se concentra la mayor incidencia de la infección por VIH, y donde el 71% de las personas que viven con el VIH entre 15 - 25 años son mujeres, existen barreras muy importantes para el desarrollo de programas de prevención de la TV del virus.¹ Estas barreras están relacionadas fundamentalmente con determinantes de la salud de tipo socioeconómico y del estilo de vida, con una escasa información para la

prevención de la infección en la mujer en edad fértil, con la falta y dificultad de acceso a una estructura sanitaria adecuada para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, con el estigma asociado a la infección, y con una falta de programas de apoyo social o comunitario.¹²⁷

Los esfuerzos en la creación e implementación de programas de prevención de la TV del VIH en países de África subsahariana han permitido aumentar las coberturas de tratamiento antirretroviral en las gestantes con infección por VIH, así como disminuir la transmisión de la infección de la madre al recién nacido y disminuir la morbilidad materna.¹

En este ámbito, el Centro Nacional de Medicina Tropical (CNMT) del Instituto de Salud Carlos III de España a través del Programa de Cooperación Bilateral, Centro de Referencia de Control de Endemias (CRCE), ha ofrecido en los últimos años al Programa Nacional de Lucha contra el Sida (PNLS) y al Ministerio de Sanidad y Bienestar Social de Guinea Ecuatorial (MINSAB) un apoyo técnico en el desarrollo de un programa de prevención de la TV de VIH, en el que han participado pediatras del Hospital Universitario 12 de Octubre y del Hospital Universitario de Getafe.¹²⁸

Guinea Ecuatorial es un país con una importante vinculación histórica con España, situado en África Central, sobre una superficie de 20.051,46 km², con una parte continental y otra parte insular. En la parte continental se encuentra el núcleo urbano más importante, Bata. La parte insular esta formada por dos islas, la isla de Bioko, en la que se sitúa la capital Malabo y la Isla de Annobon con aproximadamente 3.000 habitantes. La población de Guinea Ecuatorial estimada es de 1.014.999 habitantes según el censo general de población por habitantes de 2001. La mayor parte de esta población, un

73,8% vive en la región continental mientras que el 26,2% vive en las partes insulares del territorio.¹²⁹

La población de Guinea Ecuatorial tiene una pirámide poblacional de amplia base con un 47% de población menor de 15 años. La mayor parte de la población (61%) se encuentra en la zona rural.¹²⁸

La infección por VIH en Guinea Ecuatorial se manifiesta como una epidemia generalizada. La infección por VIH continúa siendo un grave problema de salud pública que afecta a toda la población y en particular a las mujeres jóvenes.¹²⁹

Durante los últimos años se ha observado un aumento en el número de personas que viven con la infección. Los estudios epidemiológicos realizados en la población de 15-49 años de edad han mostrado un incremento de la prevalencia de la infección entre 2004 (3.2%) y 2011 (6,2%).¹²⁹

La situación más preocupante en relación a la infección por VIH corresponde a las mujeres embarazadas. La prevalencia de VIH en las mujeres embarazadas se ha incrementado progresivamente pasando en los estudios centinelas realizados en las consultas prenatales de 1.49% en 1997 a 7.3% en 2008.¹²⁹

Dentro de este contexto, resumimos a continuación las principales actividades técnicas del programa de prevención de la TV de VIH desarrolladas por el MINSAB y el PNLS con el apoyo técnico del CNMT-CRCE.

Actualización del protocolo diagnóstico de la infección por VIH. En 2008 se apoyó la actualización del protocolo nacional de diagnóstico siguiendo las recomendaciones internacionales para este contexto. El diagnóstico de la

infección por VIH se basó en el resultado de tres técnicas serológicas rápidas (test rápidos) aplicadas en serie, con la suficiente sensibilidad y especificidad para confirmar o descartar la infección por VIH con una sola extracción de sangre venosa o capilar, en un acto único.¹³⁰

Actualización del protocolo de prevención de la TV de VIH en 2009. Siguiendo las recomendaciones internacionales, en esta actualización se recomendó el cribado de la infección VIH en toda mujer embarazada en el primer y tercer trimestre de gestación. En caso de confirmarse la infección en la gestante, se valoraba la indicación de tratamiento antirretroviral de alta efectividad o de profilaxis con antirretrovirales según recomendaciones de la OMS vigentes (Opción A). De igual forma, este protocolo incluía recomendaciones para el seguimiento del niño expuesto, así como un protocolo diagnóstico de infección por VIH en el hijo de madre infectada por VIH, basado en recomendaciones de la OMS.^{124,131}

Apoyo técnico para la definición y puesta en marcha de la estrategia de descentralización e integración del diagnóstico y tratamiento de la infección por VIH en 2009. Desde 2004 existían, en Guinea Ecuatorial, unidades especializadas en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes con infección por VIH. Estas unidades se encontraban en las ciudades de referencia del país, dificultando el acceso para los habitantes de regiones más alejadas. Además, el acceso de una persona a estas unidades era un sinónimo de que el paciente padecía la infección por VIH, por lo que eran causa de estigma. Para facilitar el acceso a los programas de VIH y disminuir el estigma

asociado a la infección, en 2009 se inició un programa de integración de la atención del paciente con infección por VIH en los Centros de Atención Primaria ya existentes.

Paulatinamente una selección de centros contó con las capacidades para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la infección por VIH.

Apoyo técnico en la integración del programa de PTMH en el programa de Salud Materno-infantil en 2012. En el marco de esta estrategia de descentralización, el programa general de seguimiento de la gestante incluye las consideraciones específicas del programa de seguimiento y tratamiento de la mujer con infección por VIH y de su recién nacido expuesto.¹³¹

Sin embargo, la evaluación del programa de PTMH en Guinea Ecuatorial de forma paralela a su implementación estaba dificultada porque no existía en Guinea Ecuatorial un laboratorio con técnicas de biología molecular para el diagnóstico de la infección por VIH.¹³²

DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA INFECCIÓN POR VIH-1 EN NIÑOS BASADO EN *DRIED BLOOD SPOTS*

El diagnóstico precoz de la infección por VIH antes de los 18 meses de vida se basa en la detección por técnicas moleculares del material genético del VIH (ARN viral o ADN proviral).¹³³ La aplicación de estas técnicas en la sangre total seca recogida en papel de filtro (*dried blood spots*, DBS) ha demostrado

su eficacia para el diagnóstico precoz de la infección por VIH en países con recursos limitados.¹³⁴⁻¹³⁶

En hijos de madres con infección por VIH el diagnóstico precoz es fundamental para un inicio precoz del TAR y así disminuir la morbilidad y mortalidad asociada a la infección.¹³⁷⁻¹³⁸ Además, las técnicas de diagnóstico precoz en DBS de la infección por VIH han sido consideradas como una herramienta muy útil para evaluar los programas de PTMH.¹³⁹ La transmisión perinatal de VIH a las seis semanas de vida en recién nacidos expuestos ha sido evaluada en Zambia por este método, donde se observaron tasas de transmisión del 4.2% en el caso de que la madre recibiese TARGA y del 6.8% en caso de que recibiese profilaxis con AZT.¹⁴⁰

OBJETIVOS

OBJETIVOS

El objetivo general de esta memoria ha sido:

Estudiar las características y la evolución temporal de los programas de prevención de la transmisión vertical de VIH-1 en dos cohortes de diferentes entornos: una cohorte de mujeres con infección por VIH-1 y sus hijos expuestos en Madrid, España, y una cohorte de mujeres con infección por VIH-1 y sus hijos expuestos en Bata, Guinea Ecuatorial.

Los objetivos específicos han sido:

1. Analizar las tasa de transmisión vertical de VIH-1, así como los posibles factores de riesgo de transmisión en la Cohorte de Madrid de mujeres con infección por VIH-1 y sus hijos expuestos
2. Evaluar los cambios temporales en las medias de prevención de la transmisión vertical de VIH-1 en la Cohorte de Madrid
3. Describir la prevalencia y los tipos de malformaciones congénitas observados en los hijos de las madres con infección por VIH-1 de la Cohorte de Madrid.
4. Analizar la asociación entre la exposición intraútero a antirretrovirales y la detección de malformaciones congénitas en el niño.
5. Evaluar las tasa de transmisión vertical de VIH-1, en una cohorte de mujeres con infección por VIH-1 y sus hijos expuestos en Bata, Guinea Ecuatorial.
6. Describir los cambios temporales en las medias de prevención de la transmisión vertical de VIH-1 en Bata, Guinea Ecuatorial.

PUBLICACIONES

CAPÍTULO 1

**Transmisión vertical de VIH-1 en la Cohorte de Madrid y
factores de riesgo de transmisión.**

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Se estima que viven más de 2 millones de niños con infección por VIH en el mundo. Aproximadamente el 15-40% de los hijos de madres con infección por VIH-1 se infectarán durante la gestación, el parto o a través de la lactancia materna, en caso de que no se realice ninguna medida preventiva. En los países con mayores recursos, el tratamiento antirretroviral de gran actividad, la adecuación del tipo de parto y la alimentación con fórmula artificial son medidas que han permitido reducir la transmisión vertical del VIH-1 a tasas menores del 2%.

Aún con el éxito de estas medidas, se siguen produciendo nuevos casos de infección por VIH en niños todos los años, por lo que el análisis de las medidas de prevención de la transmisión vertical en nuestro medio, así como el reconocimiento de los factores de riesgo involucrados en la transmisión son fundamentales.

Los objetivos de este capítulo son:

- Analizar las tasas de transmisión vertical de VIH-1 en la Cohorte de Madrid de madres con infección por VIH-1 y sus hijos expuestos desde el año 2000 al año 2007.
- Analizar los cambios temporales en el seguimiento y tratamiento de las mujeres con infección por VIH-1 durante la gestación y parto y de sus hijos expuestos. Para ello se comparan dos periodos: CP1 (2000-2003) y CP2 (2004-2007).
- Analizar los posibles factores de riesgo relacionados con la transmisión vertical de VIH-1.

RESULTADOS

- Desde el año 2000 al 2007, ochocientos tres hijos de madres con infección por VIH-1 fueron analizados. La mediana de edad de las mujeres en la gestación fue de 31.4 años (RIQ 16-34). La mayoría de las madres eran caucásicas (73.1%) y habían adquirido la infección por VIH-1 previamente a la gestación actual (85.8%), fundamentalmente por relaciones sexuales (59.5%).
- La mayoría de las madres recibieron tratamiento antirretroviral de gran actividad durante la gestación (94.5%). Aproximadamente la mitad de las mujeres presentaron linfocitos CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ en el tercer trimestre de gestación. Aproximadamente dos terceras partes de las mujeres presentaron carga viral VIH-1 ≤ 50 copias/ml en el momento del parto.
- La cesárea programada fue el tipo de parto más frecuente (52.4%). La mediana de edad gestacional en el parto fue de 37 semanas (rango: 24-43), y el 21.8% de los partos fueron prematuros. La mediana de peso al nacimiento fue de 2770g (rango: 430-4380g) y el 26% de los recién nacidos pesó menos de 2500g.
- La mayoría de los niños recibió profilaxis postnatal con AZT (90.8%). El 9.1% de los niños recibió profilaxis combinada postnatal con antirretrovirales. Solamente el 0.4% de los niños recibieron lactancia materna.

- Al analizar los resultados por periodos, observamos un aumento significativo en el uso de tratamiento antirretroviral de gran actividad en CP2 respecto a CP1 (99.4% vs 90.3%, $p < 0.001$). El uso de profilaxis combinada postnatal en el recién nacido fue también más frecuente en el segundo periodo (12.3% vs 6.2%, $p < 0.001$). Por otro lado, el porcentaje de mujeres procedentes de África Subsahariana en CP2 fue mayor que en CP1 (22.1% vs 11.4%, $p < 0.001$) y el porcentaje de mujeres con un adecuado control de la gestación fue menor (87.5% vs 92.2%, $p = 0.02$).
- La tasa de transmisión vertical de VIH-1 fue de 1.6% (IC 95%: 0.68-2.55). No se observaron diferencias temporales en la tasa de transmisión.
- La duración de tratamiento antirretroviral durante la gestación fue menor de 16 semanas en todos los casos de transmisión vertical de VIH-1. Sólo en un caso el recién nacido se infectó a pesar del tratamiento antirretroviral en la gestación y una carga viral de VIH-1 próxima al parto indetectable. En este caso, la madre presentó problemas de adherencia al tratamiento antirretroviral durante la gestación. El paciente tuvo una infección de VIH-1 intraútero (definida como una carga viral VIH-1 positiva a las 48 horas de vida).

Low Rates of Mother-to-child Transmission of HIV-1 and Risk Factors for Infection in Spain: 2000–2007

Luis Manuel Prieto, MD,* María-Isabel González-Tomé, MD,† Eloy Muñoz, MD,‡ María Fernández-Ibieta, MD,* Beatriz Soto, MD,* Teresa del Rosal, MD,§ Irene Cuadrado, MD,* María Luisa Navarro,¶ Miguel Ángel Roa, MD,|| José Beceiro, MD,** María Isabel de José, MD,§ María José Santos, MD,†† David Lora, MD,‡‡ and José Tomás Ramos, MD*, for the Madrid Cohort of HIV-Infected Mother-Infant Pairs

Background: The objective of the study was to describe temporal patterns in the management of HIV-1 infected women and their newborns and the changes over time in the mother-to-child transmission (MTCT) rates and risk factors.

Methods: A multicenter prospective observational study was performed in Madrid, Spain, from 2000 to 2007. Cohort period 1 (CP1) included births in 2000–2003 and cohort period 2 (CP2) included births in 2004–2007.

Results: Of the 803 HIV-infected women and their infants, 427 were in the CP1 and 376 in CP2. Almost all CP2 women received highly active antiretroviral therapy. More women in CP2 received antiretroviral treatment for ≥ 16 weeks during pregnancy (72.0% in CP1 vs. 84.8% in CP2; $P < 0.001$). Overall, no differences in trends in mode of delivery were observed. The proportion of women with vaginal deliveries who had undetectable viral loads increased from 31.1% in CP1 to 42.7% in CP2 ($P = 0.02$). Thirteen children (1.6%, 95% confidence interval: 0.68–2.55) were HIV-1 infected by MTCT. No changes in the rates of infection were observed over time. All the cases of MTCT occurred when antiretroviral treatment was not given or was given for < 16 weeks during pregnancy.

Conclusions: Low MTCT rates were observed over time. Lack of timely provision of antiretroviral drugs was the main limitation to develop all preventive interventions available nowadays. Nonsustained control of viral load could be associated with residual transmission.

Key Words: HIV infection, mother-to-child transmission, vertical transmission, pregnancy

(*Pediatr Infect Dis J* 2012;31: 1053–1058)

It is estimated that > 2 million children are living with HIV-1 infection worldwide.¹ Most of the cases occur by transmission from mother-to-child transmission (MTCT) during pregnancy, labor, delivery and through breast-feeding.²

In 1994, the use of zidovudine (ZDV) given during pregnancy and delivery to the mother and during the first weeks of life to the nonbreast-fed newborn was demonstrated to reduce transmission

by about 67%.³ When the ZDV protocol was combined with elective cesarean delivery before the onset of labor, the transmission rate was reduced to as low as 2%.⁴ Further advances have included the use of highly active antiretroviral therapy (HAART) during pregnancy combined with neonatal prophylaxis.

The sustained control of maternal viral load is the main factor in preventing MTCT of HIV-1.^{5,6} The increasing use of HAART during pregnancy in developed countries has increased the number of women who achieved undetectable viral load before delivery.⁷ Most guidelines currently recommend HAART during pregnancy, optimized route of delivery and antiretroviral neonatal prophylaxis.^{8–10}

The aim of this study was to describe temporal patterns in the management of HIV-infected women and their newborns and to analyze the changes over time in the MTCT rates and risk factors in a multicenter prospective cohort in Madrid, Spain.

METHODS

Study Population

The Madrid Cohort of HIV-infected mother-infants pairs is a multicenter prospective observational study of HIV-1-infected pregnant women and their infants followed up since birth. Beginning in 2000, pregnant women were recruited in 8 hospitals in Madrid, Spain.

This ongoing study enrolls mother-infant pairs during pregnancy or within 48 hours of labor and delivery and follows the children until at least 18 months of age. Most women (788, 98.1%) were identified before delivery and only 15 were diagnosed within the first 48 hours after delivery. All children were followed up until HIV-1 infection was confirmed or excluded according to protocol.

A collaboration of infectious disease specialists, gynecologists and pediatricians provided prospective and active follow-up as soon as pregnancy was detected in previously diagnosed HIV-infected women or as soon as pregnant woman was identified as HIV infected.

The cohort for the current analyses includes pregnancies with an outcome through December 31, 2007. To observe changes in trends of HIV MTCT rate and the characteristics associated with transmission, 2 calendar periods were considered: cohort period 1 (CP1) for births in 2000–2003 and cohort period 2 (CP2) for births in 2004–2007. The main reason to compare these 2 periods was the similar length of time and number of mother-infant pairs enrolled in each period.

Variables

Women monitored during pregnancy had study visits at or before 14 weeks, at 24 ± 2 weeks and at 32 ± 4 weeks of gestation, and at delivery and postpartum. Information on maternal demographic characteristics was recorded. At each visit, a medical history, including antiretroviral therapy (ART), and a physical examination were performed. Start and stop dates were recorded

Accepted for publication June 06, 2012.

From the *Department of Pediatrics, Hospital Universitario de Getafe; †Departments of Immunodeficiencies and ‡Gynecology, Hospital Universitario 12 de Octubre; §Department of Pediatric Infectious Diseases, Hospital Universitario La Paz; ¶Department of Pediatric Infectious Diseases, Hospital General Universitario Gregorio Marañón; ||Department of Pediatrics, Hospital General de Móstoles; **Department of Pediatrics, Hospital Principe de Asturias; ††Department of Pediatrics, Hospital Severo Ochoa; and ‡‡Department of Epidemiology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain.

Supported by FIPSE (Fundación para la Investigación y Prevención del SIDA en España): FIPSE grant number 36531/05 and FIPSE grant number 36737/08.

The authors have no other funding or conflicts of interest to disclose.

Address for correspondence: Luis Manuel Prieto, MD, Hospital Universitario de Getafe, Servicio de Pediatría, Carretera de Toledo, km 12.500, 28905 Getafe, Madrid, Spain. E-mail: lprieto.hugf@salud.madrid.org.

Copyright © 2012 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 0891-3668/12/3110-1053

DOI: 10.1097/INF.0b013e31826fe968

CAPÍTULO 2

**Malformaciones congénitas en los hijos de madres con
infección por VIH-1 en la Cohorte de Madrid.**

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La eficacia de las medidas de prevención de la TV en nuestro medio han permitido una reducción de las tasas de TV al 1.6% (IC 95%: 0,68-2,55). Sin embargo, la exposición al tratamiento antirretroviral durante la gestación puede acompañarse de efectos secundarios en el feto y en el recién nacido.

Aunque la exposición al tratamiento antirretroviral durante la gestación no parece asociarse a un mayor riesgo de malformaciones congénitas en el recién nacido, los resultados disponibles de los diferentes estudios no son concluyentes. En estudios previos se han observado diferentes prevalencias de malformaciones congénitas en los niños expuestos. Se han registrado también posibles asociaciones entre la exposición a algunos fármacos antirretrovirales y una mayor prevalencia de determinadas malformaciones congénitas.

Los objetivos de este capítulo son:

- Analizar la prevalencia y los tipos de malformaciones congénitas observados en los hijos de las madres con infección por VIH-1 en la Cohorte de Madrid.
- Analizar la posible asociación entre la exposición al tratamiento antirretroviral en la gestación y la aparición de malformaciones congénitas en el recién nacido.
- Analizar de forma específica la posible asociación individual entre cada uno de los antirretrovirales y la aparición de malformaciones congénitas.

RESULTADOS

- Desde el año 2000 al 2009, ochocientos noventa y ocho hijos de madres con infección por VIH-1 fueron analizados. Durante la gestación, el 4.9% de las madres reconoció consumo de alcohol y el 9.9% haber consumido drogas (heroína y/o cocaína) o estar en un programa de desintoxicación con metadona. Trescientos veintinueve niños (36.7%) tuvieron una exposición a antirretrovirales en el primer trimestre de gestación. La tasa de prematuridad fue del 22.8%.
- De acuerdo a la clasificación EUROCAT, se observaron 72 malformaciones congénitas mayores en 62 niños, lo que representa una prevalencia de 6.9% (IC 95%: 5.3-8.7). Las malformaciones menores fueron excluidas en este análisis.
- Las malformaciones congénitas más frecuentemente observadas fueron en el aparato genitourinario (19 casos, 30.6%), cardiovascular (17 casos, 27.4%), aparato locomotor (8 casos, 12.9%) y aparato digestivo (6 casos, 9.7%).
- No se observaron diferencias significativas en la prevalencia de malformaciones congénitas entre aquellos niños expuestos a ARV en el 1º trimestre de gestación con aquellos expuestos más tardíamente [7.0%

(23/329) versus 6.8% (39/568); $p=1.00$] y los no expuestos a tratamiento en la gestación [7.0% (23/329) versus 7.5% (6/80); $p=0.80$]

- No se observaron diferencias significativas en las prevalencias de malformaciones congénitas en relación con la exposición a diferentes regímenes de tratamiento antirretroviral. Tampoco se observó ninguna asociación en la exposición intraútero a cada uno de los fármacos antirretrovirales y la prevalencia de malformaciones congénitas.
- Cuarenta y dos pacientes tuvieron exposición intraútero a EFV; en tres de ellos (7.2%) se observaron malformaciones congénitas al nacimiento. No se observaron diferencias significativas en la prevalencia de malformaciones congénitas al comparar los niños con exposición intraútero a EFV y los niños sin exposición a EFV [7.1% (3/42) vs 7.0% (56/793); $p=1.00$]. No se observaron malformaciones del SNC en los niños con exposición intraútero a EFV.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Birth defects in a cohort of infants born to HIV-infected women in Spain, 2000-2009

Luis M Prieto^{1*}, María Isabel González- Tomé², Eloy Muñoz³, María Fernández-Ibieta¹, Beatriz Soto¹, Ana Álvarez¹, Maria Luisa Navarro⁴, Miguel Ángel Roa⁵, José Beceiro⁶, María Isabel de José⁷, Iciar Olabarrieta⁸, David Lora⁹, José Tomás Ramos¹ and the Madrid Cohort of HIV-Infected Mother-Infant Pairs

Abstract

Background: Antiretroviral therapy (ART) in pregnancy has resulted in a marked impact on reducing the risk of mother-to-child transmission (MCT) of HIV. However the safety of in utero ART exposure in newborns remains a concern.

Methods: A multicenter prospective observational study of HIV-infected mother and their infants was performed in Madrid, Spain, from 2000 to 2009. Children had regular visits with clinical examination according to protocol until the age of 24 months. An abdominal ultrasound and an echocardiogram were scheduled during follow up. Birth defects (BDs) were registered according to European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT).

Results: A total of 897 live births from 872 mothers were included. Overall the birth defects prevalence observed was 6.9% (95% CI 5.4-9.1). The most commonly reported birth defects types were in genital organs and urinary system (19 cases, 30.6%) and cardiovascular system (17 cases, 27.4%). There was no increased risk for infants exposed in the first trimester to ARVs compared with unexposed infants. No significant associations were observed between exposure to any individual antiretroviral agent during pregnancy and birth defects.

Conclusion: A higher prevalence of BDs was observed, higher than previously reported. In utero exposure to ART was not proved to be a major risk factor of birth defects in infants. However the relatively small number of patients is a major limitation of this study.

Keywords: Antiretrovirals, Birth defects, HIV

Background

Antiretroviral therapy (ART) in pregnancy has a marked impact on reducing the risk of mother-to-child transmission (MCT) of HIV [1]. In 1994, the use of zidovudine (ZDV) given during pregnancy and delivery to the mother and during the first weeks of life to the nonbreast-fed newborn was demonstrated to reduce transmission by about 67% [2]. It is now recommended worldwide that HIV-infected pregnant women receive combination ARV regimens during pregnancy [3]. An increasing number of pregnant women are receiving ART in Spain [4,5]. The use of HAART during pregnancy in Spain has reduced the perinatal HIV transmission below 2% [5].

There are concerns about potential adverse events in newborns exposed to ART during pregnancy, including birth defects. Different prevalences of birth defects (BDs) have been reported in studies with large number of subjects from Europe and United States. While some studies have not detected an overall increase in the prevalences of birth defects (BDs) associated with ART exposure in pregnancy [6,7], others studies have shown an increased prevalence [8,9].

Some studies have reported elevated risks with specific exposures. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors have a high transplacental passage [10-12]. These drugs have been associated with mitochondrial DNA depletion and, in preliminary studies in monkeys, mitochondrial toxicity has been found in the skeletal and cardiac muscles and brain tissue [10,12]. A significantly increased prevalence of hypospadias following first trimester zidovudine

* Correspondence: lprieto.hugf@salud.madrid.org

¹Department of Paediatrics, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain
Full list of author information is available at the end of the article

exposure, compared with later on or no exposure has been observed [13]. Recently, a specific association between in utero exposure to zidovudine and heart defects have been reported in the French Perinatal Cohort [14]. Likewise an increased BDs prevalence in infants exposed to didanosine in first trimester was reported by the Antiretroviral Pregnancy Registry [6].

Exposure to efavirenz, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) has been associated with central nervous system defects in monkeys [15], and case reports of neural tube defects in human patients are concerning [16,17]. A recent meta-analysis has not shown increased risk of birth defects, including central nervous system defects, in newborns exposed to efavirenz during the first trimester of pregnancy (RR 0.85 (95% CI 0.61-1.20) [18]. This result was an important consideration by WHO recommendation for the use of efavirenz during pregnancy [19]. However new data about central nervous system defects published, beyond this meta-analysis, has been less reassuring in the consideration of the use of EFV during first trimester of pregnancy [14].

The continued surveillance of birth defects in newborns exposed to antiretrovirals in utero is required, more even when newer antiretroviral agents become available. The aim of our study was to estimate the prevalence of birth defects in children exposed in utero to ARV drugs and to assess the association between in utero exposure to antiretrovirals and birth defects in the Madrid Cohort of HIV-infected mother-infants pairs.

Methods

Study population

The Madrid Cohort of HIV-infected mother-infants pairs is a multicenter prospective observational study of HIV-infected pregnant women and their infants followed up since birth. Beginning in 2000, pregnant women and infants were recruited in 8 hospitals in Madrid, Spain. All participants gave verbal informed consent and the study was approved by the Clinical Research Ethics Committee at Hospital Universitario de Getafe.

The baseline characteristics of the cohort and the mother-to-child transmission of HIV data have been provided previously [5]. A collaboration of infectious disease specialists, gynaecologists and paediatricians provided prospective and active follow-up as soon as pregnancy was detected in previously monitored HIV-positive women, or as soon as a pregnant woman was identified as HIV-positive, in order to determine the mother-to-child transmission rate, the effectiveness and safety of ART, the presence of birth defects and age-appropriate development in children follow-up.

The cohort for the current analyses includes pregnancies with a definitive outcome through December 31, 2009.

Characteristics of the study population and variables

Women were visited during pregnancy, at delivery and at postpartum. Women with a previous diagnosis of HIV infection were enrolled in the first visit of pregnancy. Women who were diagnosed with HIV infection during pregnancy were enrolled in the first visit after the diagnosis. Information on maternal demographic characteristics was recorded. At each visit, a medical history and a physical examination was performed. Blood count, biochemistry panel, HIV-1 viral load (plasma quantitative HIV-1 RNA level) and CD4⁺ lymphocyte counts and percentage were collected at each scheduled visit. Start and stop dates were recorded for each antiretroviral agent used. Maternal viral load less than 50 copies/ml was defined as 'undetectable'.

Trimesters of pregnancy were defined as follows: first trimester, the first day of the last menstrual period through 13 completed weeks of gestation; second trimester, 14 through 28 completed weeks of gestation; and third trimester, beginning at 29 weeks of gestation until delivery.

ART in pregnant women was classified as: none, monotherapy with zidovudine, dual therapy and any combination of 3 or more drugs was categorized as HAART. HAART was further categorized according to whether a protease inhibitor (PI) or a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) was included. ART treatment administered during pregnancy was recorded, with the dates when started and stopped. Exposure status for each drug was categorised as unexposed, exposed during first trimester, or exposed since the second or third trimester. Birth defects were studied associated to exposure to each drug in first or since second or third trimester compared to no exposure.

A self-report of illicit drug use or a positive urine test result for heroin or opiates, methadone or cocaine was registered. Other variables like cigarette smoking and alcohol use were also self-reported. Diabetes was included as a maternal condition in the analysis. However no other drugs different from ARV were analysed.

Stillbirths and termination of pregnancy are not considered in this analysis. Newborn/infant visits occurred at birth, after 2 or 3 and 6 weeks and thereafter 3, 6, 12, 18 and 24 months. Children had regular visits with clinical examination according to protocol until the age of 24 months. Each visit included a medical history and a physical examination. An abdominal ultrasound was also performed in the first month of life, and an echocardiogram during the first 24 months of life by protocol.

'Premature birth' was defined as children born before 37 weeks of pregnancy. 'Low birth weight' was defined as children born weighing from 1.500 to 2.500 g; 'very low birth weight' was defined as 1.499 g or less.

Birth defects

Birth defect was defined as a structural defect of the body or organ system that may affect viability, quality of life and often requiring surgery [20].

Abnormalities in the fetus/newborn/infant were determined from all available data, including prenatal ultrasound examinations, physical examinations in the newborn period and at each follow-up visit.

Abnormalities observed in the active surveillance system including abdominal ultrasound in neonatal period or echocardiograms during follow-up, as scheduled in the follow-up of this cohort, were also included.

BDs were recorded and classified according to EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) [21], a simpler system than that proposed by the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) [22]. A baby with multiple defects was counted as a single outcome. Birth defects were grouped according to an organ system classification: central nervous system, eyes, face (including neck and ears), hepatic/digestive, musculoskeletal (including cranial bone alterations), cardiac, genitourinary, chromosomal, extremities and others [23].

“Minor” anomalies are excluded, when isolated, because they have lesser medical, functional or cosmetic consequences. We also exclude anomalies which are not always truly congenital in origin, sometimes associated with immaturity at birth.

Angiomas, congenital nevi, pre-auricular appendices, sinus nodules, sacral dimples, atresia of the tears ducts, ovarian cysts, hydrocele, hip dislocation not associated to dysplasia, renal pelvis dilatation of less than 10 mm (without hydronephrosis or urethral atresia), inguinal and umbilical hernias were not classified as BDs and therefore also not included.

These cases have not been reported previously to the Antiretroviral Pregnancy Registry or any other regulatory authority.

Statistical analysis

The categorical variables were expressed as frequencies and percentages, while numerical variables were presented as means, medians, standard deviation, and interquartile range. The categorical variables were compared using the chi square, linear tendency chi square or Fisher's exact test when considered appropriate. Continuous variables were analyzed with ANOVA test, or, in case of non normal distributions, using a non-parametric test. Regression logistic model was used to estimate the strength of association between birth defect and ARV trimester exposure. Results are presented as crude and adjusted odds ratio and 95% confidence intervals (CIs) adjusted for alcohol and illegal drug use during pregnancy. All *p* values are two-sided *p*-values and a *p* value of < 0.05 was considered as statistically significant. The data were analysed

with the SPSS (Chicago, IL) program, version 15.0 for Windows.

Results

Maternal and infants characteristics and antiretroviral therapy

During the study period 898 children, including 25 twins or triplets, were considered for this analysis.

The baseline characteristics of the mothers by antiretroviral exposure (exposure in first trimester, exposure in second/third trimester, no antiretroviral exposure in pregnancy) are compared in Table 1. The median gestational age at inclusion was 12 weeks (interquartile range 8–19 months). Women receiving ART during first trimester were more likely to be white and older. Women without antiretroviral therapy were more likely to use illicit drugs or to drink alcohol.

Women had a good immunological condition status at baseline, and there was no significant difference observed in CD4 lymphocyte counts between the three groups.

Eighty women (8.9%) did not receive treatment during pregnancy. For those who treatment was known during pregnancy, ten women (1.2%) received monotherapy with zidovudine; 21 women (2.6%) received dual therapy (zidovudine plus lamivudine or nevirapine) and 709 (86.6%) received HAART. More than a third of infants (36.7%) had early in-utero exposure.

Four hundred and seventy one infants (52.9%) were males. The median gestational age was 38 completed weeks [interquartile range (IQR): 37–39 weeks]. One hundred and ninety four infants were premature (22.8%); 221 infants (25.6%) presented low weight at birth. The median time of follow-up of the children was 18 months (interquartile range 12–24 months).

Birth defects

Among the study population, major birth defects were recorded in 62 infants, presenting an overall prevalence of 6.9% (95% CI: 5.3–8.7). There were 70 anomalies identified in these 62 infants. Minor defects, classified according EUROCAT, were excluded.

The prevalence of birth defects among HIV-infected women with first-trimester antiretroviral exposure was 7.0% (95% CI: 4.5–10.3). No significant differences were found in the BD prevalence of children receiving intra-uterine ART during the first trimester of pregnancy compared with those who started later [7.0% (23/329) vs 6.8% (39/568); *p* = 1.00] or those non exposed to antiretroviral treatment during pregnancy [7.0% (23/329) vs 7.5% (6/80); *p* = 0.80].

The most commonly reported birth defects were in genital organs and urinary system (19 cases, 30.6%), cardiovascular system (17 cases, 27.4%), musculoskeletal

Table 1 Baseline characteristics of HIV infected mothers and time of earliest antiretroviral therapy during pregnancy

Characteristics	First trimester (n = 329)	Second/third trimester (n = 488)	No antiretroviral treatment (n = 80)	P
Mean age (y) (n = 825)	33.3	30.3	29.8	<0.001
Race (n = 898)				< 0.001
Caucasian	279 (84.8%)	307(62.9%)	41 (51.2%)	
Sub-Saharan	33 (10.0%)	95 (19.5%)	27 (33.7%)	
Latino American	13 (4.0%)	74 (15.2%)	9 (11.2%)	
Others	4 (1.2%)	12 (2.4%)	3 (3.8%)	
Smoking during pregnancy	123 (41.8%)	136 (30.8%)	11 (16.1%)	0.05
Alcohol use during pregnancy (n = 696)	10 (3.6%)	16 (4.4%)	8 (16.3%)	< 0.001
Illegal drug use during pregnancy (n = 750)	22 (7.4%)	35 (8.9%)	17 (27.9%)	< 0.001
CD4+ lymphocyte count at enrolment (n = 554)				0.61
>500 cells/ μ l	121 (48.2%)	123 (42.7%)	6 (40%)	
200-500 cells/ μ l	103 (41.0%)	127 (44.1%)	8 (53.3%)	
<200 cells/ μ l	27 (10.8%)	38 (13.2%)	1 (6.7%)	
HIV RNA levels to delivery (n = 642)				<0,001
<50 copies /ml	224 (81.4%)	245 (70.6%)		
>50 copies/ml	51 (18.6%)	102 (29.4%)	20 (100%)	

(8 cases, 12.9%) and digestive system (6 cases, 9.7%) (Table 2).

The risk of birth defects was not significantly associated with maternal age or ethnic origin. There were no differences either with smoking or using illicit drugs during pregnancy. When we analyzed immunological and virological factors no differences were found in BD prevalences associated with maternal CD4 lymphocytes count in first trimester or maternal viral load in third trimester (Table 3).

Birth defects were associated with low birth weight in our cohort (11.3 vs 5.4%, $p < 0.01$) but although there was a slight difference, the association did not reach significance for preterm delivery (9.8 vs 6.1%, $p = 0.07$).

The type of treatment received by their mothers (none, monotherapy, dual therapy or HAART) was not associated with BD (Table 3).

In analysis there was no significant association with exposure to specific drugs. (Table 4). There were 42 infants exposed in utero to efavirenz; three of them, (7.1%) had birth defects. This percentage did not differ significantly from the prevalence of BD in infants without efavirenz exposure [7.1% (3/42) versus 7.0% (56/793); $p = 1.00$]. Only two children exposed to EFV in first trimester had BD (two hydronephrosis). No central nervous system anomalies were observed in infants exposed in utero to efavirenz. Two hundred eighty-seven children were exposed to ZDV in first trimester. Eighteen children exposed to ZDV in first trimester had BD (eight patients with birth defects in genital organs and urinary system and seven with birth defects in cardiovascular

system). Two of the three cases of hypospadias were in infants exposed to zidovudine in utero. Fifty-nine children were exposed to ddI in first trimester and five of them were exposed to ddI in first trimester had BD (8.4%)

We observed a high prevalence of defects after atazanavir exposure, even when we broke down this result by trimester of exposure (16.7% in first trimester and 15.8% in second/third trimester). The defect after atazanavir exposure in first trimester was oesophageal atresia, and the defects after atazanavir exposure in second/third trimester were Pierre Robin syndrome, hydronephrosis and atrial septal defect.

As we observed differences between baseline characteristics of HIV infected mothers and time of earliest antiretroviral therapy during pregnancy, we analysed the association between birth defect and ARV treatment exposure adjusted for age, alcohol and illegal drug use, but not significant differences were found (Table 4).

Discussion

A major birth defects prevalence of 6.9% was observed in this cohort. This population of infants born to HIV-infected women was similar to other European cohorts in aspects such as the characteristics of the mothers and rates of perinatal HIV transmission. However, the prematurity rates in our cohort are higher than in other cohorts [1,5,24-26]. The prevalence of BD in this cohort is higher than previously described. Knapp et al. compared different European [27,28] and American studies [8,13,29] evaluating ARV exposure and congenital anomalies and observed a prevalence from 1.5 to 6.1% [9] Overall in most

Table 2 Listing of birth defects detected by timing of antiretroviral therapy exposure

Birth defects	Earliest antiretroviral exposure		
	First trimester (n = 329)	Second/third trimester (n = 488)	None (n = 80)
Central Nervous System			
Microcephaly	0	1	0
Face/neck/eyes/ears			
Morrie syndrome	0	1	0
Microphthalmia	1	0	0
Coloboma	0	0	1
Syndromic facies	1§	0	0
Cardiovascular and circulatory defects			
Atrial septal defect	5	4	0
Ventricular septal defect	2	2	0
Transposition of the great arteries	1	0	0
Pulmonary valve stenosis	0	2*	0
Hypoplastic left heart syndrome	1†	0	0
Respiratory			
	0	0	0
Digestive system			
Hepatic venous malformation	0	1	0
Hepatic lymphangioma	0	1	0
Alagille syndrome	0	2#	0
Oesophageal atresia	1‡	0	0
Diaphragmatic hernia	1	0	0
Genital organs			
Cryptorchidism	3	1	2
Double urethra	0	1	0
Vaginal polyp	1	0	0
Urinary system			
Hydronephrosis	2	5	0
Hypospadias	0	3	0
Renal duplication and ureterocele	0	1	0
Musculoskeletal			
Premature synostosis	1	1	0
Clubfeet	0	1	0
Phocomelia	0	1	0
Congenital hip dislocation	3	0	0
Congenital knee dislocation	0	1	0

Table 2 Listing of birth defects detected by timing of antiretroviral therapy exposure (Continued)

Limbs			
Syndactyly	0	1	0
Polydactyly	0	1	0
Miscellaneous defects			
Pierre Robin syndrome	0	1	0
Fetal alcohol syndrome	0	0	2
Trisomy 21	0	1	1
Total infants with defects	23	33	6

*Includes one case with atrial septal defect.

#Both patients also had tracheal stenosis.

†This patient also had hydronephrosis.

‡This patient also had vertebral bodies abnormalities and left superior caval vein.

§This patient also had blepharophimosis and developmental delay.

of these studies the physicians evaluated the infants for BD based on physical examinations during scheduled visits.

A difference has to be established between passive surveillance systems (most of which only recording defects based on physical examinations detected in scheduled visits) and active surveillance systems, which include ultrasound scans and echocardiogram in all infants with follow-up from birth. Active surveillance systems, usually show higher BD prevalences. In more than thirty thousand of German newborns not exposed to ART, an active vigilance study showed a BD prevalence of 6.9% [30].

We have reported 17 cardiac malformations, including 9 atrial septal defects and 4 ventricular septal defects. Some authors have reported that early screening echocardiography can detect important subclinical malformations and produce prevalences of cardiac defects of 5% to 10% higher than expected [31,32]. We also reported two hepatic vascular anomalies and a renal duplicity, detected by ultrasonography. These BDs may not have been otherwise detected in a passive surveillance study. However we could not measure the impact of an active surveillance system used in our cohort.

There are obviously ethnic and environmental factors related to BDs. However we could not show any association between ethnic group and BD in our cohort (Table 3). In previous studies in Spanish general population in the last ten years, BDs prevalence was 2% based on two classification systems [33,34]. Although these results differs considerably from the BD prevalence published in our study, they were not based on EUROCAT classification system. In these registries either systematic ultrasounds or long follow-up of the children were not included.

Table 3 Risk factors for congenital abnormalities

	Total		Congenital abnormality		P	
	N	%	N	%		
Maternal age at enrolment (n = 825)						
<20 years	14	1.7	2	14.3	0.43	
20-35 years	577	69.9	38	6.6		
≥35 years	234	28.4	19	8.1		
Maternal ethnic origin (n = 897)						
Caucasian	628	69.9	46	7.3	0.94	
Latino American	96	10.7	6	6.3		
Sub Saharan	155	17.3	9	5.8		
Other	18	2.1	1	5.5		
Smoking during pregnancy (n = 680)						0.45
Yes	270	39.7	17	6.2		
No	410	60.3	33	8.0		
Alcohol during pregnancy (n = 696)						0.73
Yes	34	4.9	3	8.8		
No	662	95.1	49	7.4		
Drugs (cocaine, heroin, methadone) (n = 750)						0.78
Yes	74	9.9	6	8.1		
No	676	90.1	49	7.2		
Maternal diabetes (n = 876)						0.16
Yes	51	5.8	6	11.8		
No	825	94.2	56	6.8		
Maternal CD4 lymphocytes in 1st trimester (n = 554)						0.29
<200 cells/μl	66	11.9	6	9.1		
200-500 cells/μl	238	43.0	14	5.9		
>500 cells/μl	250	45.1	24	9.6		
Maternal viral load in 3rd trimester (n = 642)						0.92
>50 copies/ml	173	26.9	16	9.2		
<50 copies/ml	469	73.1	28	6.0		
Treatment in first trimester (n = 897)						1.00
Yes	329	36.7	23	7.0		
No	568	63.3	39	6.8		
Mother's treatment group (n = 818)						0.24
Untreated	78	9.5	6	7.7		
Monotherapy	10	1.2	1	10.0		
Dual therapy	21	2.6	4	19.0		
HAART including PI	476	58.2	31	6.5		
HAART not including PI	233	28.5	14	6.0		
Gestational age (weeks) (n = 850)						0.07
>37	656	77.2	40	6.1		
<37	194	22.8	19	9.8		

Table 3 Risk factors for congenital abnormalities*(Continued)*

Newborn sex (n = 890)					0.75
Male	471	52.9	34	7.2	
Female	419	47.1	28	6.7	
Birth weight (n = 863)					0.003
>2,500 g	642	74.4	35	5.4	
<2,500 g	221	25.6	25	11.3	

HAART, highly active antiretroviral treatment; PI, protease inhibitor.

Preterm birth and birth defects, especially congenital heart defects have been previously associated. Based on these results, it has been suggested that an underlying mechanism or a genetic disorder could explain this association [35]. We could not report the association between preterm delivery and BD (9.8 vs 6.1%, $p = 0.07$), but we have observed an association with low weight at birth (11.3 vs 5.4%, $p < 0.01$). Interestingly, in our cohort 40% (25 cases) of BD were observed in patients with low weight at birth.

The use of illicit drugs during pregnancy (cocaine, heroine or methadone) was not associated with BD. Two cases of foetal alcoholic syndrome were documented. Mothers of these two children reported to consume large amounts of alcohol. However, we could not observe an association between alcohol consumption and BD. Alcohol was a self-reported variable, and it was an important limitation for its analysis.

We did not detect any significant association between BD prevalence and type or timing of ART in pregnancy. First-trimester antiretroviral exposure was not significantly associated with birth defects. This fact is consistent with most of the reports concerning BD and ART, which do not show an increased risk of teratogenesis in infants exposed to ART in the first trimester of pregnancy. However, others studies have found higher rates of BD associated a specific ARV drugs. Exposure to zidovudine in first trimester have been associated to higher prevalence of hypospadias [13] but also to heart defects [14]. In our study, we included more than 200 children with ZDV exposure in first trimester, and we didn't observe an increased risk of BD. However in the French Perinatal Cohort with more than 3000 children exposed to ZDV in first trimester, a significant association was found with congenital heart defects.

According to the type of drug used (Table 4), no significant increase in BD prevalence was found for each drug, not even with EFV (6.67% in intrauterine exposed infants vs 8.33% in no exposed infants; $p = 0.98$) neither ddI (8.47% vs 13.16%; $p = 0.27$). In the case of atazanavir the rates were higher, but that because of the small number of women exposed, the confidence intervals were large and it was not possible to conclude.

Table 4 Prevalence of birth defects according to type of antiretroviral drug

Antiretroviral drug during pregnancy	First trimester exposure	Second/third trimester exposure	No exposure	P ^a	OR ^b . First trimester exposure vs No exposure	aOR ^c . First trimester exposure vs No exposure	OR ^b . Second/third trimester exposure vs No exposure	OR ^c . First trimester exposure vs Second/third trimester exposure
NRTI								
Zidovudine	18/287 (6.27%)	20/269 (7.43%)	19/289 (6.57%)	0.85	0.95 (0.48; 1.85)	1.21 (0.56; 2.63)	1.14 (0.59; 2.18)	0.83 (0.43; 1.61)
Lamivudine	22/338 (6.51%)	17/285 (5.96%)	19/227 (8.37%)	0.54	0.76 (0.40; 1.44)	0.87 (0.42; 1.82)	0.69 (0.35; 1.36)	1.09 (0.57; 2.10)
Stavudine	7/96 (7.29%)*	3/48 (6.25%)	48/687 (6.99%)	0.97	1.04 (0.45; 2.38)	1.15 (0.49; 2.66)	0.88 (0.26; 2.96)	1.17 (0.29; 4.78)
Didanosine	5/59 (8.47%)*	5/38 (13.16%)	48/734 (6.54%)	0.27	1.32 (0.50; 3.46)	1.25 (0.42; 3.67)	2.16 (0.80; 5.79)	0.61 (0.16; 2.27)
Abacavir	4/73 (5.48%)*	3/18 (16.67%)	51/744 (6.85%)	0.24	0.78 (0.27; 2.24)	0.99 (0.34; 2.87)	2.71 (0.76; 9.69)	0.28 (0.05; 1.43)
Tenofovir	4/58 (6.90%)*	1/22 (4.55%)	54/755 (7.15%)	0.89	0.96 (0.33; 2.75)	1.01 (0.30; 3.42)	0.61 (0.08; 4.68)	1.55 (0.16; 14.73)
Emtricitabine	1/19 (5.26%)*	0/15 (0.00%)	58/807 (7.19%)	0.53	0.71 (0.09; 5.46)	NA	NA	NA
NNRTI								
Nevirapine	7/150 (4.67%)*	3/85 (3.53%)	47/611 (7.69%)	0.19	0.58 (0.26; 1.32)	0.53 (0.22; 1.30)	0.43 (0.13; 1.44)	1.33 (0.33; 5.31)
Efavirenz	2/30 (6.67%)*	1/12 (8.33%)	56/793 (7.06%)	0.98	0.94 (0.21; 4.04)	1.04 (0.23; 4.55)	1.19 (0.15; 9.43)	0.78 (0.06; 9.56)
PI								
Nelfinavir	11/127(8.66%)*	11/141 (7.80%)	36/562 (6.41%)	0.61	1.38 (0.68; 2.80)	1.56 (0.73; 3.34)	1.23 (0.61; 2.49)	1.12 (0.46; 2.68)
Saquinavir	1/40 (2.50%)*	1/28 (3.57%)	56/766 (7.31%)	0.39	0.32 (0.04; 2.41)	NA	0.46 (0.06; 3.52)	0.69 (0.04; 11.55)
Lopinavir/r	5/86 (5.81%)*	3/51 (5.88%)	51/696 (7.33%)	0.82	0.78 (0.30; 2.01)	0.88 (0.30; 2.55)	0.79 (0.23; 2.62)	0.98 (0.22; 4.31)
Indinavir	4/21 (19.05%)*	1/10 (10%)	54/810 (6.67%)	0.08	3.29 (0.92; 10.13)	3.74(0.94; 11.89)	1.55 (0.19; 12.50)	2.11 (0.20; 21.88)
Atazanavir	1/6 (16.67%)*	3/19 (15.79%)	50/780 (6.41%)	0.16	2.92 (0.33; 25.47)	3.27(0.68; 15.73)	2.73 (0.77; 9.70)	1.06 (0.08; 12.68)
Fosamprenavir	0/4 (0%)*	0/3 (0%)	59/837 (7.05%)	0.86	NA	NA	NA	NA
Tipranavir	0/1 (0%)*	0/0	59/843 (7.00%)	0.78	NA	NA	NA	NA
Other ARVs								
Enfuvirtide	0/0*	0/1 (0%)	59/846 (6.97%)	0.78	NA		NA	NA
Raltegravir	0/0*	0/1 (0%)	62/896 (6.92%)	0.79	NA		NA	NA

NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor. NA not applicable/no child in this category.

*First trimester exposures less than 200 for each agent.

^aP values are global p-value for the three categories in each type of exposure. P values were calculated using chi square test and Fisher's exact test. ^bOR obtained by univariate logistic regression. ^cAOR obtained by multivariate logistic regression adjusted for age, alcohol and illegal drug use during pregnancy.

Recently a significant association was found between indinavir and head and neck defects. In our cohort, we observed a higher prevalence of defects in children exposed to indinavir in the first trimester, however, this difference did not reach significance and did not concern head or neck defects.

This study has several limitations. In prospective cohorts the confounding factors are not sufficiently controlled and can lead to bias due to the interpretation of the results. We have not consider for analysis stillbirths and termination of pregnancy. Data as smoking or using illicit drugs during pregnancy were self reported. Also no other drugs used during pregnancy were analysed in this report. The major limitation of our study is the small number of children exposed to ARV in first trimester. We have not analysed any association of specific BDs with each ARV drug. For this reason, no conclusion could be assessed when the number of exposures in first trimester is low. Cohort collaborations and long term follow up are required to further analysis.

Conclusion

In conclusion, a higher prevalence on BDs in infants born to HIV-infected women was observed in this report. However, in utero exposure to ART was not associated to BD. The relatively small number of patients is a major limitation for further analysis in this study.

Appendix 1: Members of the Madrid Cohort of HIV-Infected Mother-Infant Pairs

Hospital Universitario 12 de Octubre: MI González-Tomé, E Muñoz, O Nieto, P Rojo, JM Hernández-García, R Rubio, F Pulido, D Lora, A Gómez de la Cámara, M de Matías, B Fraile, D Blázquez, LI González-Granado, A Navas.

Hospital Universitario La Paz: MI de José, JM Peña, M González, MJ Mellado, L Escosa.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón: ML Navarro, J Saavedra, MD

Gurbindo, MC Viñuelas, P Miralles.

Hospital General de Móstoles: MA Roa, C Garaulet.

Hospital Severo Ochoa: I Olabarrieta, MJ Santos, N Martínez, G Alonso.

Hospital Príncipe de Asturias: J Beceiro, S Oñate.

Hospital Ramón y Cajal: A Holguín, P Rojas, C Fernández.

Hospital Universitario de Getafe: JT Ramos, B Soto, A Álvarez, M Fernández Ibieta, S Guillén, E Iglesias, I Cuadrado, I Solís, G Gaspar, L Prieto, I García de Diego.

Competing interests

The authors declare that they have no significant competing financial, professional or personal interests that might have influenced the performance or presentation of the work described in this manuscript.

Authors' contributions

LMP and JTR devised and supervised the study, analysed the results and was mainly responsible for writing the paper. MIGT, EM, MFI, BS, AA, MLN, MAR, JB, MIJ, IO enrolled patients and gathered data. DL was responsible for the statistical analysis. JTR took part in the design of the protocol, analysed results and wrote the paper. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

We would like to thank all the mothers and their children. The authors acknowledge the financial support that was provided by FIPSE (Fundación para la Investigación y Prevención del SIDA en España): FIPSE grant number 36531/05 and FIPSE grant number 36737/08.

Sources of support

Financial support that was provided by FIPSE (Fundación para la Investigación y Prevención del SIDA en España): FIPSE grant number 36531/05 and FIPSE grant number 36737/08.

Author details

¹Department of Paediatrics, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain. ²Department of Immunodeficiencies, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain. ³Department of Gynecology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain. ⁴Department of Pediatric Infectious Diseases, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. ⁵Department of Paediatrics, Hospital General de Móstoles, Madrid, Spain. ⁶Department of Paediatrics, Hospital Príncipe de Asturias, Madrid, Spain. ⁷Department of Pediatric Infectious Diseases, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain. ⁸Department of Paediatrics, Hospital Severo Ochoa, Madrid, Spain. ⁹Department of Epidemiology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain.

Received: 19 June 2014 Accepted: 11 December 2014

Published online: 24 December 2014

References

- European Collaborative Study: **Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy.** *Clin Infect Dis* 2005, **40**:458–465.
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, VanDyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL, et al: **Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS clinical trials group protocol 076 study group.** *N Engl J Med* 1994, **331**:1173–1180.
- Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. Accessed 20 August 2014.
- Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA)/Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) Documento de Consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto. January 2013. Available at: <http://www.msssi.gob.es/>. Accessed 23 September 2014.
- Prieto LM, González-Tomé MI, Muñoz E, Fernández-Ibieta M, Soto B, Del Rosal T, Cuadrado I, Navarro ML, Roa MA, Beceiro J, de José MI, Santos MJ, Lora D: **Ramos JT; Madrid Cohort of HIV-Infected Mother-Infant Pairs: Low rates of mother-to-child transmission of HIV-1 and risk factors for infection in Spain: 2000–2007.** *Pediatr Infect Dis J* 2012, **31**:1053–1058.
- Antiretroviral Pregnancy Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 January 1989 through 31 July 2008. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2008. Available at: www.APRegistry.com. Accessed 20 August 2013.
- European Collaborative Study: **Does highly active antiretroviral therapy increase the risk of congenital abnormalities in HIV-infected women?** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005, **40**:116–118.
- Brogly SB, Abzug MJ, Watts DH, Cunningham CK, Williams PL, Oleske J, Conway D, Sperling RS, Spiegel H, Van Dyke RB: **Birth defects among children born to human immunodeficiency virus-infected women: pediatric AIDS clinical trials protocols 219 and 219C.** *Pediatr Infect Dis J* 2010, **29**:721–727.
- Knapp KM, Brogly SB, Muenz DG, Spiegel HM, Conway DH, Scott GB, Talbot JT, Shapiro DE, Read JS: **Prevalence of congenital anomalies in infants with in utero exposure to antiretrovirals.** *Pediatr Infect Dis J* 2012, **31**:164–170.
- Capparelli E, Rakhmanian N, Mirochnick M: **Pharmacotherapy of perinatal HIV.** *Semin Fetal Neonat Med* 2005, **10**:161–175.
- Siu SS, Hok-Keung J, Pang MW, Chiu PY, Lau TK: **Placental transfer of zidovudine in first trimester of pregnancy.** *Obstet Gynecol* 2005, **106**:824–827.
- Thorne C, Newell ML: **Safety of agents used to prevent mother-to-child transmission of HIV.** *Drug Saf* 2007, **30**:203–213.
- Watts DH, Li D, Handelsman E, Tilson H, Paul M, Foca M, Vajaranant M, Diaz C, Tuomala R, Thompson B: **Assessment of birth defects according to maternal therapy among infants in the women and infants transmission study.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007, **44**:299–305.
- Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S, Le Chenadec J, Boullag-Bonnet N, Faye A, Dollfus C, Tubiana R, Bonnet D, Lelong N, Khoshnood B, Warszawski J: **Association between Prenatal Exposure to Antiretroviral Therapy and Birth Defects: An Analysis of the French Perinatal Cohort Study (ANRS CO11/CO11).** *PLoS Med* 11(4): e1001635. doi:10.1371/journal.pmed.1001635
- Taylor GP, Low-Beer N: **Antiretroviral therapy in pregnancy—focus on safety.** *Pract Drug Saf* 2001, **24**:683–702.
- De Santis M, Carducci B, de Santis L, Cavaliere AF, Straface G: **Periconceptional exposure to efavirenz and neural tube defects.** *Arch Intern Med* 2002, **162**:190.
- Saitoh A, Hull AD, Franklin P, Spector SA: **Myelomeningocele in an infant with intrauterine exposure to efavirenz.** *J Perinatol* 2005, **25**:555–556.
- Ford N, Calmy A, Mofenson L: **Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis.** *AIDS* 2011, **25**:2301–2304.
- WHO. Use of efavirenz during pregnancy: A public health perspective. 2012. Disponible en <http://www.who.int/hiv/pub/treatment2/efavirenz> Accessed 20 August 2013.
- EUROCAT (2012) EUROCAT Special Report: Congenital anomalies are a major group of mainly rare diseases. EUROCAT Central Registry, University of Ulster. Available at: <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-Major-Group-of-Mainly-Rare-Diseases.pdf> Accessed 20 August 2014.
- EUROCAT. EUROCAT Statistical Monitoring Report –2006. 2009. Available at: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk>. Accessed 20 August 2014.
- Scheuerle A, Tilson H: **Birth defect classification by organ system: a novel approach to heighten teratogenic signalling in a pregnancy registry.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002, **11**:465–475.
- EUROCAT (2005) EUROCAT Guide 1.3 and reference documents. Instructions for the Registration and Surveillance of Congenital Anomalies. Available at: http://www.eurocat-network.eu/aboutus/datacollection/guidelinesforregistration/guide1_3instructionmanual Accessed 20 August 2014.
- Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C, Faye A, Burgard M, Rouzioux C, Mandelbrot L, ANRS French Perinatal Cohort: **Mother-to-child transmission despite anti-retroviral therapy in the ANRS French perinatal cohort.** *AIDS* 2008, **22**:289–299.
- Goetghebuer T, Haelterman E, Marvillet I, Barlow P, Hainaut M, Salameh A, Ciardelli R, Gerard M, Levy J: **Vertical transmission of HIV in Belgium: a 1986–2002 retrospective analysis.** *Eur J Pediatr* 2009, **168**:79–85.

26. von Linstow ML, Rosenfeldt V, Lebech AM, Storgaard M, Hornstrup T, Katzenstein TL, Pedersen G, Herlin T, Valerius NH, Weis N: **Prevention of mother-to-child transmission of HIV in Denmark, 1994–2008.** *HIV Med* 2010, **11**:448–456.
27. Townsend CL, Willey BA, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA: **Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV-infected women in the UK and Ireland, 1990–2007.** *AIDS* 2009, **23**:519–524.
28. Patel D, Thorne C, Fiore S, Newell ML, the European Collaborative Study: **Does highly active antiretroviral therapy increase the risk of congenital abnormalities in HIV-infected women?** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005, **40**:116–118.
29. Joao EC, Calvet GA, Krauss MR, Freimanis Hance L, Ortiz J, Ivalo SA, Pierre R, Reyes M, Heather Watts D, Read JS, NISDI Perinatal Study Group: **Maternal antiretroviral use during pregnancy and infant congenital anomalies: the NISDI perinatal study.** *J Acquir Immune Defic* 2010, **53**:176–185.
30. Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefer K: **Malformations in newborn: Results based on 30940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990–1998).** *Arch Gynecol Obstet* 2002, **266**:163–167.
31. Lai WW, Lipshultz SE, Easley KA, Starc TJ, Drant SE, Bricker JT, Colan SD, Moodie DS, Sopko G, Kaplan S: **Prevalence of congenital cardiovascular malformations in children of human immunodeficiency virus-infected women: the prospective P2C2 HIV Multicenter Study.** *J Am Coll Cardiol* 1998, **32**:1749–1755.
32. Hoffman JI, Kaplan S: **The incidence of congenital heart disease.** *J Am Coll Cardiol* 2002, **39**:1890–1900.
33. Martínez-Frías ML, Bermejo E: **Frecuencia basal de defectos congénitos en España y su evolución en el tiempo: utilidad y significado de las distintas cifras de frecuencia.** *Med Clin(Barc)* 1999, **113**:459–462.
34. Salvador Peral J, García-Miñaur Rica S, Caballín Fernández MR, Mosquera Tenreiro C, Baena Díez N, García López E, Castro Laiz V, Guitart Feluibadaló M, Gabau Vila E, Plasència Taradach A: **Registros poblacionales de defectos congénitos en España.** *An Pediatr (Barc)* 1999, **48**:575–582.
35. Laas E, Lelong N, Thieulin AC, Houyel L, Bonnet D, Ancel PY, Kayem G, Goffinet F, Khoshnood B, EPICARD Study Group: **Preterm birth and congenital heart defects: a population-based study.** *Pediatrics* 2012, **130**:e829–e837.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



CAPÍTULO 3

**Evaluación del programa de prevención de la
transmisión vertical de VIH-1 en Bata, Guinea Ecuatorial**

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La infección por VIH se manifiesta en Guinea Ecuatorial como una epidemia generalizada y constituye una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en la población. El Plan Nacional de Lucha contra el Sida de GE, con el apoyo técnico del Centro Nacional de Medicina Tropical del Instituto de Salud Carlos III de España, actualizó el protocolo nacional de prevención de la transmisión vertical de VIH en 2008.

El diagnóstico precoz de la infección por VIH antes de los 18 meses de vida se basa en la detección por técnicas moleculares del material genético del VIH (ARN viral o ADN proviral), sin embargo dicha técnica no está disponible de manera rutinaria en la práctica clínica habitual en GE. La aplicación de estas técnicas en la sangre total seca recogida en papel de filtro (*dried blood spots*, DBS) ha demostrado su eficacia para el diagnóstico precoz de la infección por VIH en países de recursos limitados. Además esta técnica ha sido utilizada en la evaluación de los programas de PTMH en estos contextos.

Los objetivos de este capítulo son:

- Evaluar la eficacia del programa de PTMH en GE, basado en la tasa de transmisión observada con las técnicas de diagnóstico precoz de la infección por VIH en DBS en una cohorte de de madres con infección por VIH-1 y sus hijos expuestos desde noviembre de 2012 hasta diciembre de 2013.
- Analizar los cambios temporales en el seguimiento y tratamiento de las mujeres con infección por VIH-1 durante la gestación y parto y de sus hijos

expuestos. Para ello se comparan dos periodos: CP1 (2008-2011) y CP2 (2012-2013).

RESULTADOS

- En el periodo 2012-2013, 68 madres con infección por VIH-1 y sus hijos fueron analizados. Todas las madres eran de origen subsahariano, con una mediana de edad de 22 años (rango 19-35).
- La mayoría de las madres se encontraban en estadio I ó II de la OMS (95%). Aproximadamente el 70% de las madres recibieron fármacos antirretrovirales para la prevención de la transmisión vertical.
- Los niños (46.4% varones) nacieron fundamentalmente tras un parto vaginal (87%) en un ámbito hospitalario (82%). La mediana de peso al nacimiento fue de 2950g (rango 2300-3200). Todos los niños recibieron lactancia artificial. Cuarenta y seis niños (66.7%) recibieron una profilaxis postnatal adecuada. La mediana de edad de los niños en el momento del estudio virológico basado en DBS fue de 2.3 meses (rango 1.2-4.5)
- La tasa de transmisión perinatal de VIH-1 observada en nuestro estudio fue de 2.9% (IC 95%: 0.2-10.5). En dos pacientes se confirmó la infección por VIH-1. Ambos pacientes estaban asintomáticos en el momento de inicio del TAR.

- Al analizar los resultados por periodos, observamos un aumento significativo en la cobertura antirretroviral durante la gestación en CP2 respecto a CP1 [52% (54/103) vs. 69,2% (47/68), $p=0.02$] y un aumento significativo en el porcentaje de niños que recibían profilaxis postnatal entre los dos periodos [41% (42/103) vs. 66,1% (45/68), $p=0.001$].
- Las pérdidas en el seguimiento de los niños a los 12 meses fueron altas y similares entre los dos periodos (72 vs. 77,8%).

DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA INFECCIÓN POR VIH-1 EN NIÑOS: PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN MATERNO-INFANTIL EN GUINEA ECUATORIAL.

Luis M. Prieto¹, Antonio Vargas², Patrícia Álvarez³, Pedro Avedillo⁴, Eugenia Nzi⁵, Carlota Abad⁴, Sara Guillén¹, Carolina Fernández McPhee³, José Tomás Ramos⁶, África Holguín³, Pablo Rojo⁴, Jacinta Obiang⁷.

1 Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Getafe, España. **2** Centro Nacional de Medicina Tropical. Instituto de Salud Carlos III, RICET, Madrid, España. **3** Laboratorio de Epidemiología Molecular VIH-1, Departamento de Microbiología y Parasitología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS and CIBERESP, Madrid, España. **4** Departamento de Enfermedades Infecciosas e inmunodeficiencias, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. **5** Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Regional de Bata Dr. Damian Roku, Bata, Guinea Ecuatorial. **6** Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España. **7** Servicio de Pediatría, Hospital Regional de Bata Dr. Damian Roku, Bata, Guinea Ecuatorial.

Antecedentes: En los últimos años se han realizado grandes esfuerzos en el programa de prevención de la transmisión materno-infantil de VIH (PTMH) en Guinea Ecuatorial (GE). El objetivo de este estudio fue la evaluación de este programa basada en las técnicas de diagnóstico precoz de la infección en los lactantes expuestos.

Métodos: Estudio observacional prospectivo realizado en el Hospital Regional de Bata y Centro de Salud María Rafols en Bata, GE. Se analizaron las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de las madres infectadas por el VIH-1 y de sus hijos. Se recogieron muestras sanguíneas en papel de filtro (DBS) en los lactantes expuestos (noviembre de 2012-diciembre

de 2013) y se analizaron con la técnica Siemens VERSANT HIV-1 RNA v1.0 (kPCR).

Resultados: Sesenta y ocho pares de madres y niños fueron incluidos. La mayoría de las mujeres estaban asintomáticas (88,2 % con estadio clínico I de OMS). Cuarenta y siete mujeres (69,2%) recibieron tratamiento antirretroviral durante el embarazo. Cuarenta y cinco niños (66,1%) recibieron profilaxis postnatal con antirretrovirales. La mediana de edad en el momento de inclusión fue de 2,4 meses (rango 1.2-4.9). Se confirmó la infección en dos niños y un niño falleció antes de poder descartarse la infección. La tasa de transmisión del VIH-1 fue del 2.9% (IC 95%: 0.2-10.5).

Conclusiones: Este estudio ha permitido evaluar el programa de PTMH en GE. La identificación precoz de los pacientes infectados por el VIH-1 es fundamental para el inicio oportuno del tratamiento y evitar la mortalidad asociada a la infección.

Palabras clave: VIH-1, prevención de la transmisión vertical, diagnóstico precoz, DBS.

ANALYSIS OF HIV-1 EARLY INFANT DIAGNOSIS DATA AS AN INDICATOR OF THE PREVENTION OF MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION PROGRAM IN EQUATORIAL GUINEA.

Background: In last years great efforts have been conducted to implement the prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) program in Equatorial Guinea (GQ). The aim of this study was to evaluate the rates of mother-to-child HIV transmission based on an HIV early infant diagnosis (EID) program.

Methods: A prospective observational study was performed in Regional Hospital of Bata and Primary Health Care Centre Maria Rafols, Bata, GQ. Epidemiological, clinical and microbiological characteristics of HIV-1-infected mothers and their exposed infants were recorded. Dried blood spots (DBS) for HIV-1 EID were collected from November 2012 to December 2013. HIV-1 genome was detected using Siemens VERSANT HIV-1 RNA 1.0 kPCR assay.

Results: Sixty eight pairs of women and infants were included. Sixty women (88.2%) had WHO clinical stage 1. Forty seven women (69.2%) were on antiretroviral treatment during pregnancy. Forty five infants (66.1%) received postnatal antiretroviral prophylaxis. Age at first DBS analysis was 2.4 months (IQR 1.2-4.9). One infant died before a HIV-1 diagnosis could be ruled out. Two infants were HIV-1 infected and started HAART before any symptoms were observed. The rate of HIV-1 transmission observed was 2.9% (IC 95%:0.2-10.5).

Conclusions: The PMTCT rate was evaluated for the first time in GQ based on EID. EID is the key for early initiation of antiretroviral therapy and to reduce the mortality associated to HIV infection.

Keywords: VIH-1, PMTCT, early infant diagnosis, DBS.

DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA INFECCIÓN POR VIH-1 EN NIÑOS: PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN MATERNO-INFANTIL EN GUINEA ECUATORIAL.

INTRODUCCIÓN

La infección por VIH se manifiesta en Guinea Ecuatorial (GE) como una epidemia generalizada y constituye una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en la población. (1) Los estudios de prevalencia de la infección muestran un incremento progresivo en la última década, tanto en población de 15 a 49 años (3,2% en 2004 - 6,2% en 2011) como en mujeres embarazadas (1,5% en 1997 -7,3% en 2008). (1)

Se estima que en el país viven aproximadamente 2.600 niños con infección por VIH, habiéndose infectado por vía perinatal la gran mayoría. (1)

El Plan Nacional de Lucha contra el Sida de GE, con el apoyo técnico del Centro Nacional de Medicina Tropical del Instituto de Salud Carlos III de España, actualizó el protocolo nacional de prevención de la transmisión maternoinfantil de VIH (PTMH) en 2008. (2) Siguiendo los protocolos internacionales, en esta actualización se recomendaba el cribado de infección VIH en toda mujer embarazada. En caso de confirmarse la infección en la gestante, se valoraba la indicación de tratamiento antirretroviral de gran efectividad o de profilaxis con antirretrovirales según recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) entonces vigentes. (3) De igual forma, este protocolo incluía recomendaciones para el seguimiento del niño expuesto, así como un protocolo diagnóstico de infección por VIH en el hijo de madre

infectada por VIH basado en técnicas serológicas. En una evaluación inicial del programa de PTMH en GE que incluyó 103 pares de madres y niños nacidos desde 2008 a 2011, observamos que el cumplimiento del protocolo de PTMH era todavía bajo, con un porcentaje muy alto de niños expuestos perdidos en el seguimiento antes de confirmar o descartar la infección. (4)

El diagnóstico precoz de la infección por VIH antes de los 18 meses de vida se basa en la detección por técnicas moleculares del material genético del VIH (ARN viral o ADN proviral), sin embargo dicha técnica no está disponible de manera rutinaria en la práctica clínica habitual en GE. La aplicación de estas técnicas en la sangre total seca recogida en papel de filtro (*dried blood spots*, DBS) ha demostrado su eficacia para el diagnóstico precoz de la infección por VIH en países de recursos limitados. (5-7) Además esta técnica ha sido utilizada en la evaluación de los programas de PTMH en estos contextos. (8,9). El objetivo de nuestro estudio es evaluar la eficacia del programa de PTMH en GE basado en la tasa de transmisión observada con las técnicas de diagnóstico precoz de la infección por VIH en DBS.

METODOS

Se realizó un estudio observacional prospectivo en el *Hospital Regional de Bata* y *Centro de Salud María Rafols*, Bata, GE. Se incluyeron los hijos de las madres con infección por VIH-1, con edades comprendidas entre las 6 semanas y los 6 meses, durante su seguimiento prenatal en la Consulta de Salud Materno-Infantil desde noviembre de 2012 hasta diciembre de 2013. Se registraron las características epidemiológicas y clínicas de las madres

infectadas por el VIH-1 y los lactantes expuestos. Las madres fueron clasificadas según los estadios clínicos e inmunológicos de la OMS para la infección por VIH. (10) El tratamiento antirretroviral de primera línea recomendado incluía zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) y nevirapina (NVP). En aquellos casos de mujeres en estadios clínicos I ó II y con linfocitos CD4 $\geq 350/\text{mm}^3$ se recomendaba la profilaxis con AZT desde la semana 28 de gestación con AZT, la administración de AZT, 3TC y NVP en el momento del parto, y finalmente la administración de AZT y 3TC durante la primera semana en el postparto para evitar la selección de resistencias a NVP en dosis única (opción A de la OMS). Se recogió información sobre el tipo de parto y alimentación del recién nacido.

Todas las madres de los pacientes fueron informados del estudio y dieron el consentimiento informado por escrito para su participación y la de sus hijos. El estudio fue aprobado por todos los centros participantes y aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Getafe.

Se recogieron muestras de sangre en dos tarjetas de papel de filtro 903 (Whatman, Schleicher & Schuell, BioScience GmbH, Barcelona, España) (*dried blood spot*, DBS) de los lactantes expuestos y sus madres. En los niños se requirió un pinchazo con lanceta en el talón para impregnar cada uno de los 5 círculos que tiene cada tarjeta (1 ó 2 gotas de sangre en cada círculo, aprox 70 μl sangre/círculo). De la madre se tomó sangre directamente por venopunción posteriormente a la muestra del niño, y se procesaron de forma independiente.

Los DBS se mantuvieron en posición horizontal a temperatura ambiente toda la noche hasta asegurar su secado. Posteriormente los DBS de cada paciente se introdujeron en una bolsa plástica diferente con zip junto con dos desecantes y fueron almacenados a -20°C hasta su envío a España por mensajería internacional. Las muestras fueron analizadas en el Laboratorio de Epidemiología Molecular del VIH del Hospital Ramón y Cajal-IRYCIS. El proceso de extracción, amplificación y detección del genoma por la técnica Siemens VERSANT VIH-1 RNA 1.0 ensayo (kPCR), ya ha sido previamente descrito. (11,12) Todo niño en seguimiento con una detección positiva en la prueba molecular confirmada en una segunda muestra diferente fue diagnosticado de infección por VIH-1 (3,13). Se descartó la infección por VIH-1 en todo niño con un resultado negativo en el primer DBS que no recibiese lactancia materna (3,13).

El análisis estadístico fue realizado con el soporte informático del programa SPSS 15.0 para Windows. Se analizaron la mediana y el rango intercuartílico de las variables cuantitativas. Con las variables cualitativas se obtuvieron las frecuencias absolutas y los porcentajes correspondientes a cada una de las categorías que componían dichas variables. Se utilizó el test exacto de Fisher para el análisis de variables cualitativas. Para el análisis de las curvas de supervivencia se aplicó el método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Setenta y cuatro madres y sus hijos fueron invitados a participar. Tres madres rechazaron la participación de sus hijos en el estudio. En el caso de

otros dos niños no se obtuvieron muestras adecuadas en DBS y fueron excluidos de este análisis. Otro paciente falleció por causas desconocidas antes de que se obtuviese una muestra adecuada en DBS para el análisis y también fue excluido. Sesenta y ocho niños (45.6% varones) fueron incluidos en el estudio. Las características epidemiológicas y clínicas de las madres y los niños quedan recogidas en la **Tabla 1**. En su gran mayoría, las madres eran mujeres jóvenes, en estadios no avanzados de la enfermedad. Cuarenta y siete mujeres (69.6%) recibieron algún tipo de profilaxis con ARV durante la gestación. La mayoría de los partos fueron vaginales. Cuarenta y cinco niños (66.1%) recibieron profilaxis postnatal con antirretrovirales de forma adecuada: AZT con o sin nevirapina NVP. Ningún niño estaba recibiendo profilaxis con antirretrovirales en el momento de la extracción del DBS. Ningún niño recibió lactancia materna.

Durante el periodo estudiado observamos un aumento en la cobertura antirretroviral durante la gestación respecto al análisis realizado en el periodo 2008-2011 en estos mismos centros, [52% (54/103) vs. 69,2% (47/68), $p=0.02$]. (4) También observamos un aumento significativo en el porcentaje de niños que recibían profilaxis postnatal entre los dos periodos [41% (42/103) vs. 66,1% (45/68), $p=0.001$].

Tabla 1. Características de las madres con infección VIH-1 y de los hijos expuestos.

<i>Características de las madres</i>	<i>n (%)</i>
Edad de la madre en años; mediana, (rango)	22 (19-35)
Etnia subsahariana, n (%)*	68 (100)
Estadio OMS, n (%)	
I	60 (88.2)
II	5 (7.4)
III	3 (4.4)
IV	0
Tipo de PTMH, n (%)	
AZT	20 (29.5)
TARGA	27 (39.7)
No realizado	17 (25)
Desconocido	4 (5.8)
Parto vaginal, n (%)	60 (88.2)
Lactancia artificial, n (%)	68 (100)
<i>Características de los niños</i>	
Edad del niño en meses; mediana, (rango)	2.3 (1.2-4.5)
Peso al nacimiento en gramos; mediana (RIQ)	2950 (2300-3200)
Sexo masculino, n (%)	31 (45.6)
Lugar de nacimiento	
Hospital de Bata, n (%)	32 (47.0)
Otro Hospital, n (%)	24 (35.4)
Parto extrahospitalario, n (%)	12 (17.6)
Profilaxis neonatal adecuada, n (%)	
sí	45 (66.1)
no	15 (22.1)
desconocida	8 (11.8)

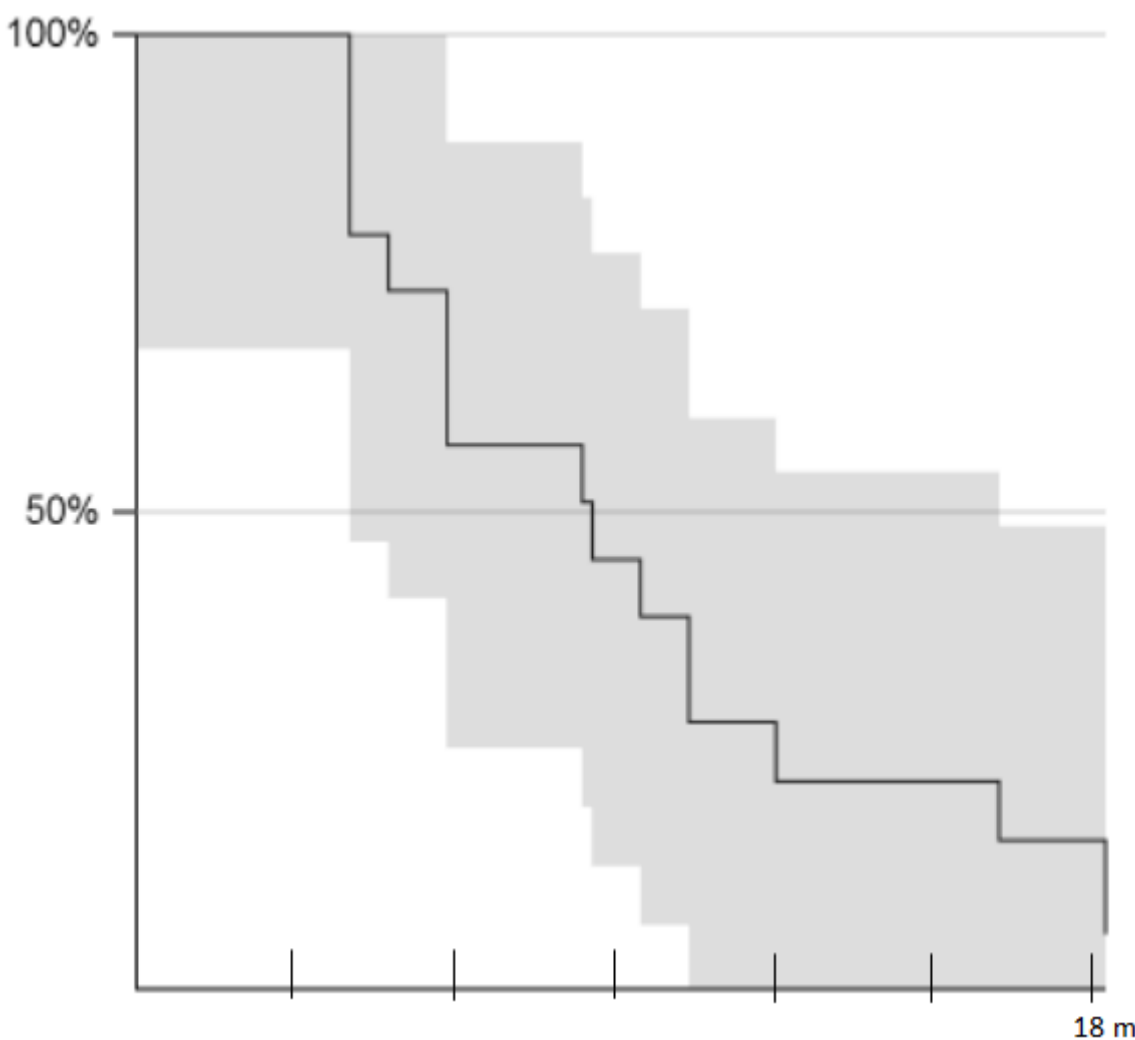
* Todas las madres eran procedentes de Guinea Ecuatorial excepto una madre de origen camerunés.

AZT: zidovudina; PTMH: prevención de la transmisión de la madre al hijo de VIH-1; OMS: Organización Mundial de la Salud; RIQ: rango intercuartílico; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad.

Los resultados de la técnica virológica en el primer DBS fueron negativos en 66 pacientes y positivos en dos pacientes. La tasa de transmisión perinatal de VIH-1 observada en nuestro estudio fue de 2.9% (IC 95%: 0.2-10.5). El primer caso se trataba de un varón que nació por parto vaginal de una madre con infección por VIH-1 y que inició profilaxis con AZT en la semana 28 de la gestación. El niño no recibió lactancia materna y realizó profilaxis postnatal con AZT durante cuatro semanas. La primera carga viral de VIH-1 en DBS mostró un resultado de 4,53 log y la prueba confirmatoria cuatro semanas después de 4,65 log. El segundo paciente era una niña nacida por cesárea de una madre infectada por VIH-1 que inició profilaxis con AZT en el tercer trimestre del embarazo. La paciente no recibió lactancia materna y tomó AZT postnatal durante una semana. Las cargas virales para el VIH-1 fueron de 3,57 y 2,9 log en la primera y segunda muestra respectivamente. Ambos pacientes se encontraban asintomáticos en el momento de la extracción sanguínea del segundo DBS para la confirmación de la infección, e iniciaron TAR de forma inmediata en esa visita.

En la **Figura 1** se observan las pérdidas de seguimiento de los pacientes acorde con las visitas del programa. El 56,5% de los niños no acudieron a la visita de seguimiento de los nueve meses. En esta visita se obtuvo un test serológico negativo en 12 de los 28 niños que acudieron (42,8%). El número de pacientes perdidos en el seguimiento en las visitas de los 12 y 18 meses fue del 77,8 y 95,8%. No se observaron diferencias en los porcentajes de pacientes perdidos para el seguimiento a los 12 meses cuando comparamos estos resultados con los del análisis del periodo 2008-2011 (72 vs. 77,8%).

Figura 1. Porcentaje de pacientes en seguimiento en las sucesivas visitas del programa.



DISCUSIÓN

Este estudio ha permitido por primera vez evaluar el programa de PTMH en un área urbana de GE. En áreas de recursos limitados, los programas de PTMH basados en diferentes regímenes de antirretrovirales han demostrado ser capaces de reducir el riesgo de transmisión perinatal de VIH a tasas de transmisión menores del 5% (14) Sin embargo, la eficacia de estos programas presenta importantes diferencias en los países del África Subsahariana y se ve limitada por las barreras en su implementación (15). A pesar de ello, en los últimos años se han producido grandes avances en la expansión del TAR en estos países. Se estima que aproximadamente 240.000 nuevos niños se infectaron por el VIH en el año 2013 en el mundo, lo que representa aproximadamente una disminución del 60% de las nuevas infecciones perinatales en la última década. (16)

En estudios poblacionales en África Subsahariana, las coberturas de TAR en la gestación se correlacionan de forma inversa con las tasas de transmisión perinatal de VIH. (17) En el Hospital de Bata y Centro de Salud Maria Rafols hemos observado un aumento significativo de la cobertura antirretroviral en gestantes con infección VIH, desde aproximadamente el 50% en el periodo 2008-2011 hasta aproximadamente el 70%, en el periodo actual. Aunque previamente no se habían podido evaluar las tasas de transmisión perinatal de VIH-1 en Guinea Ecuatorial de forma fidedigna, estos resultados sugieren una disminución de la transmisión perinatal. (4)

En hijos de madres con infección por VIH, el diagnóstico precoz es fundamental para un inicio precoz del TAR y así disminuir la morbilidad y

mortalidad asociada a la infección (18,19) Además, las técnicas de diagnóstico precoz en DBS de la infección por VIH han sido consideradas como una herramienta útil para evaluar los programas de PTMH (6). La transmisión perinatal de VIH a las seis semanas de vida en recién nacidos expuestos ha sido evaluada en Zambia por este método, donde se observaron tasas de transmisión del 4.2% en el caso de que la madre recibiese TARGA y del 6,8% en caso de que recibiese profilaxis con AZT. (7) Además las tasas de transmisión perinatal observadas previamente en los estudios que evaluaban la opción A en África Subsahariana y Asia son similares a las que observamos en nuestro estudio. (20-23).

Es importante reseñar que en nuestro estudio sólo se evalúa la infección en un primer momento, cercano al nacimiento del niño. Según datos de ONUSIDA, en el contexto del África Subsahariana, y en un contexto de lactancia materna, las tasas de transmisión perinatal ascienden del 7%, cuando son analizadas a las seis semanas de vida del niño hasta el 16% cuando son analizadas tras el fin de la lactancia. (16) Las altas pérdidas observadas en el seguimiento no permiten conocer el número de niños que seroconvierten en los primeros 18 meses de vida en nuestro estudio. Sin embargo todas las madres refirieron que la única forma de alimentación del recién nacido durante los primeros meses de vida fue la lactancia artificial. En GE, la lactancia artificial a los hijos de madre con infección por VIH está garantizada por un programa nacional y en los centros sanitarios se evalúa la técnica de lactancia artificial en las visitas (2). Las altas pérdidas en el seguimiento impiden conocer la evolución de los niños no infectados. La lactancia artificial se ha relacionado

con mayor morbilidad y mortalidad en los niños expuestos en los países con recursos limitados (24). Además, independientemente del tipo de alimentación, la morbilidad de los niños expuestos no infectados puede ser superior a la observada en niños de la población general (25-27).

Aunque el número de pacientes incluidos en nuestro estudio es pequeño, más de la mitad de los niños no habían nacido en ninguno de los centros donde se realizó la evaluación. Creemos que los datos observados pueden dar una visión más completa de la región, y no sólo una visión local del Hospital de Bata y el Centro de Salud María Rafols. Además estos datos apoyan una expansión más rápida del programa de PTMH en Guinea Ecuatorial por todo el país y abren la oportunidad para el desarrollo de nuevas estrategias de PTMH.

En conclusión, este estudio aporta los primeros datos en las tasas de transmisión materno-infantil de VIH-1 en Guinea Ecuatorial basados en el diagnóstico precoz de la infección por VIH de los lactantes expuestos usando una técnica molecular. Además pone de relieve la importancia del diagnóstico precoz para el inicio oportuno del TAR en los niños infectados para así reducir la mortalidad asociada a la infección VIH-1 en el país.

AGRADECIMIENTOS

A todas las madres y los niños, por su participación en el estudio. Este estudio fue financiado por el Instituto de Salud Carlos III, a través del Plan Nacional de I+D+I 2008-2011 (FIS PI12/00240) y por la 24^a Beca DODOT 2012 de Investigación Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores LMP (Luis Manuel Prieto Tato), SG (Sara Guillén), PR (Pablo Rojo), JTR (José Tomás Ramos) y AV (Antonio Vargas) participaron como asesores técnicos de Ministerio de Sanidad de Guinea Ecuatorial en la elaboración de las guías nacionales para la prevención materno-infantil de VIH. Esta actividad no afecta a la calidad del presente documento ni entra en conflicto de interés con lo recomendado en él. El resto de autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

- (1) Informe Nacional sobre los progresos realizados en la lucha contra el VIH/SIDA en Guinea Ecuatorial. Indicadores básicos para el seguimiento de la declaración política sobre el VIH/SIDA. Programa Nacional de Lucha contra el SIDA. República de Guinea Ecuatorial. 2014.
- (2) Protocolo Nacional de Manejo de la Prevención Materno Infantil de VIH. República de Guinea Ecuatorial. Ministerio de Sanidad y Bienestar Social. Programa Nacional de Lucha contra el VIH/Sida 2009.
- (3) World Health Organization. WHO recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children. Geneva: WHO; 2010. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/diagnosis/en/> Consultado el 12 de agosto de 2015.
- (4) Badillo Navarro K, Prieto Tato L, Obiang Ensomoyo J, Avedillo Jiménez P, Vargas Brizuela A, Rojo Conejo P. Evaluación inicial del programa de prevención de la transmisión materno-infantil de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Guinea Ecuatorial. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:31–36
- (5) De Mulder M, Holguin A. Dried blood spots for monitoring HIV infection in Public Health Programs in developing countries. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:100-7
- (6) Smit PW, Sollis KA, Fiscus S, Ford N, Vitoria M, Essajee S, et al. Systematic review of the use of dried blood spots for monitoring HIV viral load and for early infant diagnosis. *PLoS One*. 2014;9:e86461.
- (7) Penazzato M, Revill P, Prendergast AJ, Collins IJ, Walker S, Elyanu PJ, et al. Early infant diagnosis of HIV infection in low-income and middle-income countries: does one size fit all?. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:650-5.
- (8) Stringer EM, Chi BH, Chintu N, Creek TL, Ekouevi DK, Cohetes D, et al. Monitoring effectiveness of programmes to prevent mother-to-child HIV transmission in lower-income countries. *Bull World Health Organ*. 2008;86: 57–62.
- (9) Torpey K, Mandala J, Kasonde P, Bryan-Mofya G, Bweupe M, Mukundu J, et al. Analysis of HIV early infant diagnosis data to estimate rates of perinatal HIV transmission in Zambia. *PLoS One*. 2012;7:e42859.

- (10) World Health Organization. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Geneva: WHO; 2007. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hivstaging/en/> Consultado el 12 de agosto de 2015.
- (11) Alvarez P, Martin L, Prieto L, Obiang J, Vargas A, Avedillo P, et al. HIV-1 variability and viral load technique could lead to false positive HIV-1 detection and to erroneous viral quantification in infected specimens. J Infect. 2015 (*in press*)
- (12) Alvarez P, Rodríguez C, Martín L, del Romero J, Holguín A. HIV-1 RNA quantification from Dried Blood Spots and plasma using the Siemens VERSANT® HIV-1 RNA 1.0 Assay (kPCR). Journal of Virology & Antiviral Research 2014, 3:2.
- (13) World Health Organization. March 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. Geneva: WHO; 2014. Disponible en: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_march2014/en/ Consultado el 12 de agosto de 2015.
- (14) De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, de Vincenzi I, Saba J, Hoff E, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. JAMA. 2000;283: 1175–118
- (15) Aizire J, Fowler MG, Coovadia HM. Operational issues and barriers to implementation of prevention of mother-to-child transmission of HIV (PMTCT) interventions in Sub-Saharan Africa. Curr HIV Res. 2013;11:144-59.
- (16) Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Global Report. UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. WHO; 2013. Disponible en: <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/globalreport2013/globalreport> Consultado el 12 de agosto de 2015.
- (17) World Health Organization. PMTCT Strategic Vision 2010-2015. Preventing mother-to-child-transmission of HIV to reach the UNGASS and Millennium Development Goals. Geneva: WHO; 2010. Disponible en: Preventing mother-to-child-transmission of HIV to reach the UNGASS and Millennium Development Goals. Consultado el 12 de agosto de 2015.

- (18) Violari A, Cotton MF, Giba DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA et al. Early Antiretroviral Therapy and Mortality among HIV-Infected Infants. *N Engl J Med*. 2008;359: 2233–2244.
- (19) Picat MQ, Lewis J, Musiime V, Prendergast A, Nathoo K, Kekitiinwa A, et al. Predicting patterns of long-term CD4 reconstitution in HIV-infected children starting antiretroviral therapy in Sub-Saharan Africa: a cohort-based modelling study. *PLoS Med* 2013; 10:e1001542
- (20) Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Mary JY, Ngo-Giang-Huong N, Koetsawang S, et al. Single dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *N Engl J Med*. 2004;351:217-28.
- (21) Shapiro RL, Thior I, Gilbert PB, Lockman S, Wester C, Smeaton LM, et al. Maternal single-dose nevirapine versus placebo as part of an antiretroviral strategy to prevent mother-to-child HIV transmission in Botswana. *AIDS*. 2006;20:1281-8.
- (22) Ciaranello AL, Perez F, Maruva M, Chu J, Engelsmann B, Keatinge J, et al. WHO 2010 Guidelines for Prevention of Mother-to-Child HIV Transmission in Zimbabwe: Modeling Clinical Outcomes in Infants and Mothers. *PLoS One*. 2011;6(6):e20224
- (23) Tonwe-Gold B, Ekouevi DK, Viho I, Amani-Bosse C, Toure S, Coffie PA et al. Antiretroviral treatment and prevention of peripartum and postnatal HIV transmission in West Africa: evaluation of a two-tiered approach. *PLoS Med*. 2007;4:e257.
- (24) World Health Organization. Guidelines on HIV and infant feeding 2010 Principles and recommendations for infant feeding in the context of HIV and a summary of evidence. Geneva: WHO; 2010. Disponible en: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241599535/en/ Consultado el 12 de agosto de 2015.
- (25) Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F, et al. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet* 2004; 364:1236–43.
- (26) von Mellendorf C, von Gottberg A, Tempia S, Meiring S, de Gouveia L, Quan V, et al. Increased risk for and mortality from invasive pneumococcal

disease in HIVexposed but uninfected infants aged <1 year in South Africa, 2009–2013. Clin Infect Dis 2015; 60:1346–56.

(27) Mofenson LM. New Challenges in the Elimination of Pediatric HIV Infection: The Expanding Population of HIV-Exposed but Uninfected Children. Clin Infect Dis 2015; 60:1357–60.

DISCUSIÓN

Los resultados de esta memoria dan una mayor evidencia de la eficacia y seguridad del tratamiento antirretroviral en la gestación para la prevención de la transmisión vertical del VIH-1.

En el Capítulo 1, los datos obtenidos en una gran cohorte de madres con infección por VIH-1 y sus hijos en Madrid muestran cómo el control de la carga viral del VIH-1 con el tratamiento antirretroviral durante la gestación fue una medida esencial en la prevención de la transmisión de la infección al recién nacido en nuestro medio. La infección por VIH-1 en un recién nacido se produce cuando no se han podido aplicar todas las medidas preventivas disponibles para evitar la infección, lo que conlleva a una falta de supresión virológica próxima al parto. Los casos de infección por VIH-1 en niños representan, por tanto, ocasiones perdidas de la prevención.

Por otro lado, los resultados obtenidos en el Capítulo 2 muestran que la exposición intraútero al tratamiento antirretroviral no se relaciona con una mayor prevalencia de malformaciones congénitas. De una forma más específica, ninguno de los fármacos antirretrovirales se relaciona con un mayor riesgo de malformaciones congénitas en el recién nacido. Además, no se observaron malformaciones del SNC en niños expuestos de forma intraútero a efavirenz. Si consideramos el tratamiento antirretroviral durante la gestación como una medida necesaria para evitar la transmisión del virus en el caso de la mujer con infección por VIH-1, estos resultados obtenidos tienen una importante implicación práctica en el momento de considerar un inicio precoz del tratamiento antirretroviral durante la gestación.

Por último, los resultados de esta memoria muestran la eficacia de un programa de prevención de la transmisión vertical de VIH-1 en dos centros sanitarios de Bata, Guinea Ecuatorial, y muestra la posibilidad de evitar la infección por VIH-1 en niños en países con recursos sanitarios limitados. En un escenario de asistencia sanitaria descentralizada, la recolección de muestras de sangre seca total en papel de filtro (DBS) para su posterior envío y análisis por técnicas de biología molecular en laboratorios especializados se demostró eficaz para el diagnóstico precoz de la infección por VIH-1 en niños, así como para la evaluación del programa de prevención de la transmisión vertical.

TRANSMISIÓN VERTICAL DE VIH-1 EN LA COHORTE DE MADRID Y FACTORES DE RIESGO DE TRANSMISIÓN.

Aunque en la transmisión del VIH-1 de la madre al recién nacido influyen muchos factores, la carga viral plasmática materna de VIH-1 ha sido considerada como el principal factor de riesgo de la transmisión.¹⁷⁻¹⁹ Por ello, la terapia antirretroviral ha sido el factor con mayor impacto en la prevención de la TV del VIH, y actualmente se considera necesario que toda mujer con infección por VIH-1 reciba TAR con el fin de conseguir la supresión de la carga viral próxima al parto.²⁰

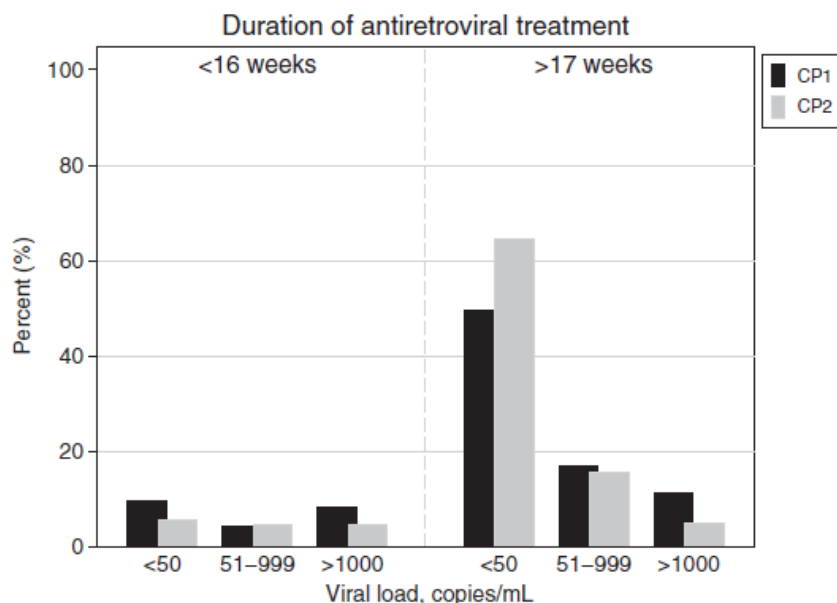
En los últimos años, y gracias a los regímenes TAR, la transmisión vertical de VIH-1 ha disminuido drásticamente en Europa Occidental. Así, las tasas de TV han sido del 1.7% en Bélgica (durante el periodo 1999-2002)⁴⁰, 1.2% en Reino Unido (2000-2006)²⁴, 1% en Francia (2005-2009)²⁷ y 0.5% en Dinamarca (2000-2009)³⁹. Un análisis conjunto del Estudio Colaborativo

Europeo mostraba las bajas tasas de TV en la era del tratamiento antirretroviral combinado y relacionaba el riesgo de transmisión vertical de forma inversa al grado de supresión de la carga viral próxima al parto.²⁴

En esta Memoria se analizan 803 pares de madres con infección por VIH-1 y sus hijos en siete centros sanitarios de la Comunidad Autónoma de Madrid, lo que representa, a nuestro conocimiento, la serie más grande estudiada en nuestro país. Uno de los resultados más importantes de nuestro análisis fue que la tasa de TV en esta cohorte fue baja (1.6%, IC 95%: 0.68-2.55) y similar a la observada en los países de su entorno.

En este estudio hemos observado también un aumento significativo en el uso de tratamiento antirretroviral de gran actividad y un mayor porcentaje de mujeres con carga viral de VIH-1 < 50 copias/ml en el segundo periodo (2004-2007) respecto al primero (2000-2004). Sin embargo, este cambio no se acompañó en una disminución en la transmisión vertical de VIH-1 entre los dos periodos. Al tratarse de muy pocos eventos (13 casos de infección) es difícil identificar de manera adecuada los factores de riesgo que se asocian a la transmisión vertical. No obstante, hemos observado como una duración prolongada del TAR, de más de 16 semanas durante la gestación, se acompañaba de un porcentaje mayor de cargas virales indetectables (**Figura 3**). Además, todos los casos de transmisión vertical ocurrieron cuando no se administró TAR o la duración del TAR en la gestación fue menor de 16 semanas.

Figura 3. Supresión de CVP en relación a la duración del TAR en gestación.



Porcentaje de mujeres estratificadas por valores de CVP próxima al parto en relación a la duración del TAR en la gestación. En los dos periodos se observa una diferencia significativa en el porcentaje de mujeres con CVP < 50 copias/ml.

En modelos poblacionales británicos se ha podido estudiar la dinámica del virus tras el inicio del tratamiento antirretroviral en la gestación. Así, se observa una caída rápida de la carga viral con cada semana inicial del tratamiento hasta aproximadamente la semana 15 tras el inicio, momento en el cual la pendiente de caída de la carga viral se vuelve más horizontal. La dinámica de supresión viral es diferente según el valor de la carga viral inicial.²⁵

Basado en este modelo y en los resultados de los estudios de cohortes^{24,27} las recomendaciones para el seguimiento de la mujer con infección por VIH-1 en la gestación en el Reino Unido consideran que en el caso de una gestante que no requiera TAR para su propia salud, deberá iniciarlo antes de la semana 24 de gestación con el fin de conseguir el control

de la carga viral próxima al parto y evitar la TV.³⁷ Las guías españolas recomiendan también un inicio precoz del TAR en estas mujeres, aproximadamente en la semana 12 y 14 de gestación, considerando siempre el momento de inicio en relación a la carga viral basal materna. Los resultados de nuestra Cohorte ofrecen una mayor evidencia de la eficacia de un tratamiento prolongado del TAR en la gestación para la prevención de la TV de VIH-1 en nuestro medio.³³

En nuestro estudio hemos observado que en 8 de los 13 casos de transmisión vertical de VIH-1, la madre no recibió TAR, y en 9 de los 10 casos en los que se analizó la carga viral materna próxima al parto, la carga viral fue detectable y siempre superior a 1000 copias/ml. En resumen, observamos una ausencia de TAR o un mal control de la carga viral a pesar de TAR en 12 de los 13 casos de transmisión vertical. Estos casos de transmisión pueden ser considerados como ocasiones perdidas, en las que no se pudieron llevar a cabo todas las medidas preventivas adecuadas para evitar la transmisión. En 8 de los 13 casos de transmisión vertical de nuestro estudio, la mujer no tuvo un control adecuado de la gestación, y en dos casos adicionales el diagnóstico de la infección de VIH-1 se confirmó durante la gestación. Nuestro estudio sugiere que para el inicio oportuno del TAR y la supresión viral es también necesario eliminar las barreras en la atención a los programas de salud maternoinfantil que impidan el diagnóstico tardío y el seguimiento adecuado de la infección a la población más vulnerable, y pone de manifiesto los retos que existen aún en nuestro medio para eliminar de forma completa la TV.⁴³

Finalmente, sólo observamos un caso de TV a pesar de tratamiento antirretroviral durante la gestación y carga viral indetectable próxima al parto.

Aunque este hallazgo es infrecuente, ha sido bien documentado previamente y denominado como transmisión residual de la infección VIH-1. En estudios previos, la transmisión residual de la infección VIH-1 se había asociado previamente a un mal control de la carga viral durante la gestación.²⁶⁻²⁷ En nuestro caso, aunque desconocemos los resultados de las carga virales en el tercer trimestre de gestación, la madre presentó problemas de adherencia al tratamiento antirretroviral durante la gestación. De hecho, la primera carga viral de VIH-1 del recién nacido fue positiva en las primeras 48 horas de vida, lo que sugiere una infección intraútero. Este resultado muestra la importancia de la adherencia continuada al tratamiento antirretroviral durante la gestación.

EXPOSICIÓN INTRAÚTERO A ANTIRRETROVIRALES Y RIESGO DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS

En el Capítulo 2, analizamos la prevalencia de malformaciones congénitas en 898 hijos de madres con infección por VIH-1 en la Cohorte de Madrid en el periodo 2000-2009 de acuerdo a las recomendaciones de un registro europeo de referencia, EUROCAT.¹⁴¹⁻¹⁴² Es importante señalar que la prevalencia de malformaciones congénitas observadas [6.9% (IC 95%: 5.4-9.1)] es superior a la prevalencia de MC estimada en la población española (2.2%).¹⁴³⁻¹⁴⁴ La prevalencia de MC en niños con exposición a TAR en 1º trimestre de gestación en nuestro estudio [7.0% (IC 95%: 4.6-10.3)] fue también superior a las prevalencias de MC observadas en los hijos de madres con infección por VIH-1 de la *Antiretroviral Pregnancy Registry* [2.9% (IC 95%:

2.5% - 3.3%)] y el Estudio Colaborativo Europeo [1.8% (IC 95%: 0.97–3.0)].^{100,101}

Las prevalencias de MC pueden diferir cuando se aplican sistemas de clasificación diferentes. Además, es difícil comparar las prevalencias cuando son obtenidas en estudios con diferentes diseños. En la base de datos de la *Antiretroviral Pregnancy Registry* se observan diferencias en las prevalencias de MC según el tipo de estudio, y de forma significativa señalan prevalencias más altas en el análisis conjunto de los datos obtenidos de los estudios clínicos [4.4 (IC 95%: 2.4 - 7.2)].¹⁰⁰

Por otro lado, el estrecho seguimiento durante los primeros años de vida realizado a los hijos de madre con infección por VIH-1 también puede influir en las diferentes prevalencias observadas. Así por ejemplo, las prevalencias de MC en el estudio NISDI que incluía 974 niños con exposición a TAR en 1º trimestre eran de 2.36% (IC 95%: 1.4-3.3) al nacimiento y de hasta 6.2% (IC 95%: 3.1-9.3) en el seguimiento.¹⁴⁵ En otros estudios prospectivos de EEUU las prevalencias de MC observadas también son similares a las observadas en nuestro estudio, como en *PACTG protocols 219 and 219C* [5.8% (IC 95%: 4.2-7.8)]¹⁰², en *International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group protocol P1025763* (6.4%)¹⁰³, y en SMARTT Study [6.78% (IC 95%: 5.85%-7.82%)]¹¹⁷

En el protocolo de seguimiento de nuestro estudio se recomienda la realización de una ecografía abdominal al nacimiento y una ecocardiografía en el primer año de vida de los niños expuestos. Previamente algunos autores ya habían observado que el estudio ecocardiográfico de rutina puede detectar

malformaciones subclínicas y elevar significativamente las prevalencias de defectos cardíacos subclínicos hasta en un 10-15%.¹⁴⁶

En nuestro estudio observamos 17 malformaciones cardíacas, incluyendo 9 defectos septales auriculares y 4 defectos del tabique ventricular. Además también hemos observado un caso de una lesión vascular hepática y otro de una duplicidad renal, que probablemente no se hubieran detectado, al menos de forma precoz, en caso de no realizarse una ecografía abdominal. Sin embargo, en nuestro estudio no podemos medir el impacto en el posible aumento de la prevalencia de MC de la aplicación de un protocolo de seguimiento a largo plazo de los niños, como el nuestro, que además incluye la ecografía abdominal y la ecocardiografía.

El resultado más reseñable de nuestro estudio es que, a pesar de esta mayor prevalencia, no observamos ninguna asociación entre la exposición a TAR en 1º trimestre de gestación y un mayor riesgo de MC. Este resultado está en concordancia con los resultados de otras cohortes europeas y de EEUU que tampoco la observan.^{100-103,116,117}

En estudios previos se había observado una posible asociación entre la exposición a determinados antirretrovirales y una mayor prevalencia de MC. Así, por ejemplo, la APR recoge una mayor prevalencia de MC en niños expuestos a ddl respecto a la esperada en población general¹⁰⁰ y el estudio SMARTT una mayor prevalencia de MC en niños expuestos a ATV (aOR 1.95; IC 95%: 1.24-3.05).¹¹⁷ En nuestro estudio no hemos observado ninguna asociación significativa entre la exposición específica a cada uno de los fármacos antirretrovirales y una mayor prevalencia de malformaciones congénitas en el análisis univariante ni en el análisis multivariante tras ajustar

los resultados a posibles factores de confusión como la edad o el consumo de alcohol o drogas.

Por otro lado, algunos tipos concretos de malformaciones congénitas se han relacionado previamente de forma específica con la exposición a determinados fármacos durante la gestación. En estudios previos, efavirenz se había asociado a defectos del tubo neural y a otras alteraciones neurológicas en un pequeño número de niños expuestos durante la gestación.^{104,105} En nuestro estudio, 42 niños tuvieron exposición intraútero a EFV, treinta de ellos con exposición en primer trimestre. No observamos ninguna MC del SNC en los niños expuestos, y en el caso de los niños expuestos en 1º trimestre, se observaron únicamente dos casos de malformaciones genitourinarias.

Sin embargo, nuestro estudio no tiene la potencia suficiente para poder valorar la asociación entre la exposición específica a otros fármacos y un mayor riesgo de determinados tipos de MC (en estudios previos se ha observado una posible asociación entre la exposición intraútero a ZDV y un mayor riesgo de hipospadias¹¹⁰, o entre la exposición a ATV y un mayor riesgo de MC musculoesqueléticas).¹¹⁶ Actualmente, muchas de estos interrogantes podrán ser respondidos en el marco de estudios que engloban a muchas cohortes. Así, la Cohorte de Madrid participa también en el Colaborativo Europeo (EPPICC).

En definitiva, los resultados que presentamos de esta gran cohorte, que se caracteriza por estar diseñada para una evaluación estrecha de las malformaciones congénitas en hijos de madres con infección por VIH-1, aportan una mayor evidencia de la seguridad del tratamiento antirretroviral en la gestación.

EVALUACIÓN DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL DE VIH-1 BASADO EN DBS EN BATA, GUINEA ECUATORIAL.

Previamente, en la introducción recogíamos cómo la epidemia de VIH se distribuye de forma heterogénea a nivel mundial, y analizábamos las grandes diferencias que existían entre los países con mayores recursos y aquellos con recursos limitados.

En los países con recursos limitados, la alta morbilidad materna e infantil asociada a la infección por VIH han sido la base de un cambio progresivo hacia un enfoque programático para la estrategia de PTMH recomendada por la OMS. Así, los programas de prevención de la transmisión vertical en estos países, difieren de aquellos con mayores recursos, en los que los programas tienen un enfoque individualizado.¹²⁵

Los esfuerzos en la puesta en práctica de las recomendaciones recogidas en la estrategia de la OMS se han traducido en una reducción a escala mundial del 58% de las nuevas infecciones por VIH en niños en el periodo 2001 a 2013.¹ Sin embargo, existen barreras muy importantes para el desarrollo de estos programas de prevención.¹²⁷

A nivel técnico, la evaluación de estos programas tiene importantes limitaciones, asociadas fundamentalmente a las pérdidas en el seguimiento observadas en la cascada de atención al paciente con infección por VIH.¹⁴⁷ Además en el caso de los programas de PTMH, la evaluación tiene la dificultad

añadida de que el diagnóstico de la infección por VIH-1 en niños menores de 18 meses requiere de técnicas de biología molecular.

Así, en una evaluación inicial del programa de PTMH en Guinea Ecuatorial (2008-2011) observamos que un porcentaje muy alto de niños expuestos se perdían en el seguimiento antes de poder confirmar o descartar la infección.¹³²

En el Capítulo 3 presentamos los resultados de un estudio que ha permitido por primera vez evaluar el programa de PTMH en un área urbana de Guinea Ecuatorial basándose en el análisis molecular de muestras recogidas en DBS. En un escenario de descentralización, esta evaluación podría potenciar la expansión del programa a más centros sanitarios en el país.

La tasa de transmisión perinatal de VIH-1 observada en nuestro estudio fue baja, del 2.9% (IC 95%:0.2-10.5), lo que pone de manifiesto la eficacia del programa. Sin embargo, no disponemos de los datos de la cascada de atención previos a la inclusión de los pacientes en el estudio, y por tanto no podemos valorar como son de representativos las mujeres ni los niños incluidos en este estudio, ni cómo son de extrapolables estos resultados para toda el área de Bata.

Por otro lado, hemos podido observar un aumento significativo en la cobertura antirretroviral durante la gestación hasta aproximadamente el 70% y en la profilaxis del recién nacido hasta el 65% respecto al análisis realizado en el período 2008-2011. Estos datos muestran un progreso en la puesta en práctica de las medidas del programa en los centros sanitarios.

Además el diagnóstico de la infección VIH, permitió que dos niños iniciaran TAR antes de presentar ningún síntoma o signos de enfermedad.

Como previamente se señalaba, el diagnóstico precoz de la infección por VIH-1 permite el inicio oportuno del TAR y así reducir la morbilidad y la mortalidad asociada a la infección VIH-1.^{137,138}

Sin embargo, las tasas de pérdidas en el seguimiento de los niños hasta los 18 meses en nuestro estudio fueron similares a las observadas en el análisis del periodo de 2008-2011. Las altas pérdidas observadas no permiten conocer el número de niños que seroconvierten en los primeros 18 meses de vida en nuestro estudio, aunque estimamos que debe ser bajo, debido a la ausencia de lactancia materna, y muestran las dificultades de seguimiento a largo plazo de los pacientes en estos entornos.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- La tasa de transmisión vertical de VIH-1 observada en la Cohorte de Madrid (2000-2007) fue baja (1.6%, IC 95%: 0.68-2.55) y similar a la observada en otras cohortes de Europa Occidental y EEUU.
- Los casos de transmisión vertical observados en la Cohorte de Madrid pueden considerarse en su mayoría, como ocasiones perdidas, en las que no se pudieron llevar a cabo las medidas preventivas adecuadas para asegurar el control de la carga viral plasmática de VIH-1 durante la gestación, y así evitar la transmisión.
- Los resultados que mostramos dan mayor evidencia de la seguridad del TAR en la gestación al no observarse ninguna asociación entre la exposición intraútero a fármacos antirretrovirales y una mayor prevalencia de malformaciones congénitas.
- La tasa de transmisión perinatal de VIH-1 observada en una Cohorte de madres con infección por VIH-1 y sus hijos en Bata, Guinea Ecuatorial (2012-2013) fue baja, (2.9% , IC 95%: 0.2-10.5) lo que pone de manifiesto la eficacia del programa de PTMH.
- Hemos podido observar un aumento significativo en la cobertura antirretroviral en los centros sanitarios de Bata, lo que refleja un progreso en la puesta en práctica de las medidas del Programa de PTMH. Sin embargo,

el número de pacientes fue bajo y los resultados no son extrapolables a la población de mujeres con infección por VIH-1 del área de Bata.

ANEXO 1:

OTRAS PUBLICACIONES



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Evaluación inicial del programa de prevención de la transmisión materno-infantil de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Guinea Ecuatorial

Katie Badillo-Navarro^{a,*}, Luis Prieto-Tato^b, Jacinta Obiang-Esomoyo^c, Pedro Avedillo-Jiménez^d, Antonio Vargas-Brizuela^e y Pablo Rojo-Conejo^d

^a Servicio de Pediatría, Hospital de Torrejón de Ardoz, Torrejón de Ardoz, Madrid, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

^c Servicio de Pediatría, Hospital General de Bata, Bata, Guinea Ecuatorial

^d Servicio de Pediatría, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^e Centro Nacional de Medicina Tropical, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de septiembre de 2012

Aceptado el 2 de julio de 2013

On-line el 27 de septiembre de 2013

Palabras clave:

Virus de la inmunodeficiencia humana

Transmisión vertical

Transmisión materno-infantil

Guinea Ecuatorial

R E S U M E N

Introducción: La prevalencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en gestantes en Guinea Ecuatorial (GE) es alta (7,3%). En 2008 se actualizó el protocolo de prevención de transmisión vertical (PTMH) de VIH para adaptarlo a las guías de la OMS vigentes. El objetivo de nuestro trabajo es describir las características y la evolución de los niños expuestos al VIH tras la introducción del protocolo.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de los hijos de madres con infección por VIH, en el Hospital Regional y Centro de Salud María Rafols en Bata (GE) seguidos desde junio de 2008 hasta noviembre de 2011. El diagnóstico de infección por VIH en los niños se basó en el protocolo de test rápidos serológicos.

Resultados: Se incluyeron 103 niños, y de ellos 47 eran varones. Un total de 53 pacientes (51%) completaron el seguimiento. Catorce niños (26%) fueron diagnosticados de infección por VIH (11 por diagnóstico presuntivo, 3 por persistencia de anticuerpos después de los 18 meses de vida). Seis niños (12%) fallecieron antes de un diagnóstico definitivo. El 52% de las madres recibieron tratamiento antirretroviral (TAR) durante el embarazo. La transmisión vertical en los niños cuyas madres recibieron TAR fue del 16% (3/19), frente al 43% (10/23) en los niños cuyas madres no lo recibieron ($p=0,05$), y del 8% (1/13) en los niños cuyas madres recibieron TAR y el niño profilaxis posnatal ($p<0,05$).

Conclusiones: En nuestra cohorte el cumplimiento del protocolo de PTMH ha sido todavía muy bajo. El tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas disminuyó la tasa de transmisión vertical, pero esta aún sigue siendo muy alta. Una elevada proporción de niños se perdieron durante el seguimiento, así que es prioritario desarrollar estrategias para evitarlo, así como medidas de diagnóstico virológico precoz.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Initial evaluation of a programme to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus infection in Equatorial Guinea

A B S T R A C T

Keywords:

Human immunodeficiency virus

Vertical transmission

Mother-to-child transmission

Equatorial Guinea

Background: The prevalence of human immunodeficiency virus (HIV)-infected pregnant women in Equatorial Guinea (EG) has been reported as 7.3%. In 2008 an updated version of the PMTCT protocol was accepted according to the current WHO guidelines. The aim of this study was to describe the characteristics and outcome of children exposed to HIV after the introduction of the protocol.

Methods: A retrospective review was conducted on the clinical characteristics of the infants born to HIV-infected mothers in the Hospital Regional de Bata and Primary Health Care Centre Maria Rafols in Bata (EG) between June 2008 and November 2011. The diagnosis of HIV infection in children was based on rapid serology tests.

Results: A total of 103 children were included, of which 47 were males. Fifty three patients (51%) completed the follow-up (51%). Fourteen children (26%) were diagnosed with HIV infection (11 presumptive diagnosis, 3 due to persistence of antibodies at 18 months). Six children (12%) died before a definitive

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: katiebadillo@gmail.com (K. Badillo-Navarro).



Short communication

HIV-1 infection using dried blood spots can be confirmed by Bio-Rad Geenius™ HIV 1/2 confirmatory assay



Carolina Fernández McPhee^a, Patricia Álvarez^a, Luis Prieto^b, Jacinta Obiang^c,
Pedro Avedillo^d, Antonio Vargas^d, Pablo Rojo^e, Carlota Abad^e, José Tomás Ramos^f,
Africa Holguín^{a,*}

^a HIV-1 Molecular Epidemiology Laboratory, Microbiology and Parasitology Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal-IRyCIS and CIBERESP, Madrid, Spain

^b Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain

^c Hospital Provincial de Bata, Ministerio de Sanidad y Bienestar Social, Equatorial Guinea

^d Centro Nacional de Medicina Tropical, Instituto de Salud Carlos III-RICET, Madrid, Spain

^e Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, Spain

^f Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 4 November 2014

Received in revised form

12 December 2014

Accepted 24 December 2014

Keywords:

Dried blood spot

Diagnosis

Antibody

Geenius

HIV-1/2

ABSTRACT

Background: Confirmatory assays for HIV diagnosis are not well implemented in low-income countries with limited infrastructures. Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay is a single-use immunochromatographic test for the confirmation and differentiation of individual HIV-1/2 antibodies validated in venous whole blood, serum and plasma. However, dried blood specimens (DBS) are easier to collect, store and transport than plasma/serum in remote settings from limited resource countries and mobile populations. **Objectives:** To evaluate the confirmatory assay Geenius™ HIV 1/2 for HIV diagnosis using DBS specimens. **Study design:** We collected DBS from 70 Guinean women previously diagnosed as HIV-1 infected by rapid tests using whole blood samples in Equatorial Guinea and from 25 HIV-negative Guinean women and HIV-exposed infants diagnosed by molecular testing in Madrid. Geenius HIV 1/2 was performed by eluting two drops of dried blood from each patient and following the manufacturer instructions for the assay but using 40 µl of the eluted blood as specimen. The results obtained were confirmed by western blot.

Results: Geenius™ HIV 1/2 successfully confirmed the HIV-1 positive and negative infection in all tested DBS specimens, providing 100% specificity [95% Confidence Interval (CI): 86.2%–100%]. No HIV 1/2 coinfections were found in the study cohort. This is the first report that proves a good performance of Geenius™ HIV 1/2 for the HIV-1 infection confirmation using only two drops of dried blood.

Conclusions: Our results approve the utility of this confirmatory assay using DBS when a lack of adequate infrastructure to collect, store or transport plasma/serum is found. DBS are a practical alternative to plasma/serum for HIV serological diagnosis.

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Background

An early HIV-1 infection diagnosis is essential to initiate antiretroviral therapy (ART) and to reduce the risk of HIV-related mortality and long-term morbidity [1,2]. HIV serological testing is used to diagnose the HIV infection in adults and children over

18 months of age [3]. It requires a first-line assay based on the detection of HIV 1/2 IgG and IgM antibodies with or without simultaneous HIV-1 p24 antigen detection using enzyme immunoassays (EIA). Reactive samples need to be confirmed by a more specific serological test such as western blot (WB) or indirect immunofluorescence assay [3]. However, these confirmatory assays are not well implemented in limited-income settings, impeding an early HIV detection and, consequently, delaying the prescription of ART in the infected population.

The global health strategy on HIV/AIDS 2011–2015 supported by World Health Organization (WHO) recommends expanding access to HIV testing, as well as the need of developing simplified point-

* Corresponding author at: HIV-1 Molecular Epidemiology Laboratory, Microbiology Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal – IRyCIS, Carretera de Colmenar Viejo Km 9.100, 28034, Madrid, Spain. Tel.: +34 91 3368153; fax: +34 91 3368792.

E-mail address: africa.holguin@salud.madrid.org (A. Holguín).

BIBLIOGRAFÍA

1. UNAIDS. How AIDS changed everything- MDG6: 15 years, 15 lessons of hope from the AIDS response. 2015. Disponible en: http://www.unaids.org/en/resources/documents/2015/MDG6_15years-15lessonsfromtheAIDSresponse . Acceso 12 de septiembre de 2015.
2. Vigilancia Epidemiológica del VIH/SIDA en España. Sistema de Información sobre nuevos diagnósticos de VIH. Registro Nacional de casos de SIDA. Actualización a 30 de Junio de 2014. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIHSida_Junio2014.pdf. Acceso 30 de julio de 2015.
3. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F, et al. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet*. 2004;364:1236-43.
4. European Collaborative Study. Natural history of vertically acquired human immunodeficiency virus-1 infection. *Pediatrics*. 1994;94:815-9.
5. Kourtis AP, Lee FK, Abrams EJ, Jamieson DJ, Bulterys M. Mother-to-child transmission of HIV-1: timing and implications for prevention. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:726–32.
6. Kourtis AP, Bulterys M. Mother-to-Child transmission of HIV: Pathogenesis, Mechanisms and Pathways. *Clin Perinatol*. 2010;37:721–737.
7. Bryson YY, Luzuriaga K, Sullivan JL, Wara DW. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *N Engl J Med*. 1992;327:1246–7.
8. Kuhn L, Abrams EJ, Chincilla M, Tsai WY, Thea DM. New York City Perinatal HIV transmission collaborative study group. Sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period. *AIDS*. 1996;10:1181–2.

9. Kalish LA, Pitt J, Lews J, Landesman S, Diaz C, Hershow R, et al. Defining the time of fetal or perinatal acquisition of HIV-1 infection on the basis of age at first positive culture. *J Infect Dis.* 1997;175:712–5.
10. Kourtis AP, Bulterys M, Nesheim SR, Lee FK. Understanding the timing of HIV transmission from mother to infant. *JAMA.*2001;285:709–12.
11. Lehman DA, Farquhar C. Biological mechanisms of vertical HIV-1 transmission. *Rev Med Virol.* 2007;17:381–403.
12. Fawzi W, Msamanga G, Spiegelman D, Renjifo B, Bang H, Kapiga S, et al. Transmission of HIV-1 through breastfeeding among women in Dar es Salaam, Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31:331–8.
13. Miotti PG, Taha TE, Kumwenda N, Broadhead R, Mtimavalye LA, Van der Hoeven L, et al. HIV transmission during breastfeeding: a study in Malawi. *JAMA.* 1999;282:744–9.
14. Kourtis AT, Butera ST, Ibegbu C, Belec L, Duerr A. Breast milk and HIV-1: vector of transmission or vehicle of protection?. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:786-93.
15. Newell ML, Thorne C. The safety of antiretroviral drugs in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4:323–35.
16. Mofenson LM, McIntyre JA. Advances and research directions in the prevention of mother to child HIV-1 transmission. *Lancet.* 2000;355:2237–44.
17. The European Collaborative Study. Maternal viral load and vertical transmission of HIV: an important factor but not the only one. *AIDS.* 1999;13:1377–85.

18. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal HIV transmission. *N Engl J Med*. 1999;341:394–402.
19. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehler ER, Bethel J, Meyer WA 3rd, Whitehouse J, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med*. 1999;341:385–93.
20. European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005;40:458-65.
21. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med*. 1994; 331: 1173–1180.
22. Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;(7):CD003510.
23. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann AJ, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads >1000 copies/mL. *J Infect Dis*. 2001; 183: 539–545.
24. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS*. 2008;22:973-81.
25. Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, Thorne C, de Ruiter A, Lyall H, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS*. 2014;28:1049-57.

26. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, Mandelbrot L, Hamrene K, Dollfus C, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis*. 2010 ;50:585-96.
27. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS*. 2008 ;22:289-99.
28. Peters H, Byrne L, de Ruiter A, Francis K, Harding K, Taylor GP et al. Duration of ruptured membranes and mother-to-child HIV transmission: a prospective population-based surveillance study. *BJOG*. 2015 May 22. doi: 10.1111/1471-0528.13442. [Epub ahead of print].
29. Legardy-Williams JK, Jamieson DJ, Read JS. Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV: The Role of Cesarean Delivery. *Clin Perinatol*. 2010;37: 777–785.
30. The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1—a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. The International Perinatal HIV Group. *N Engl J Med*. 1999;340:977–87.
31. Boer K, Nellen J, Patel D, Timmermans S, Tempelman C, Wibaut M, et al. The AmRo study: pregnancy outcome in HIV-1-infected women under effective highly active antiretroviral therapy and a policy of vaginal delivery. *Br J Obstet Gynaecol*. 2007;114: 148–155.
32. Boer K, England K, Godfried MH, Thorne C. Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission: changing practices in Western Europe. *HIV Med*. 2010; 11:368–378.

33. Expert Panel Secretariat of the National AIDS Plan (PNS),; Spanish Society of Gynecology and Obstetrics (SEGO); AIDS Study Group (GeSIDA); Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (SEIP), Polo Rodríguez R, Muñoz Galligo E, Iribarren JA, et al. Executive summary of the Consensus Statement on monitoring HIV: pregnancy, birth, and prevention of mother-to-child transmission. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:311-9.

34. de Ruiter A, Taylor GP, Clayden P, Dhar J, Gandhi K, Gilleece Y, et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (2014 interim review). *HIV Med*. 2014;15:1-77.

35. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1- Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Disponible en : <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. Acceso 25 de julio de 2015.

36. Kesho Bora Study Group. Triple antiretroviral compared with zidovudine and single-dose nevirapine prophylaxis during pregnancy and breastfeeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (Kesho Bora study): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:171-80.

37. Chasela CS, Hudgens MG, Jamieson DJ, Kayira D, Hosseinipour MC, Kourtis AP et al. Maternal or infant antiretroviral drugs to reduce HIV-1 transmission. *N Engl J Med*. 2010;17;362:2271-81.

38. Rollings N, Coovadia HM. Breastfeeding and HIV transmission in the developing World: past, present, future. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013;8:467-73.

39. von Linstow ML, Rosenfeldt V, Lebech AM, Storgaard M, Hornstrup T, Katzenstein TL, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV in Denmark, 1994-2008. *HIV Med*. 2010;11:448-56.

40. Goetghebuer T, Haelterman E, Marvillet I, Barlow P, Hainaut M, Salameh A, et al. Vertical transmission of HIV in Belgium: a 1986-2002 retrospective analysis. *Eur J Pediatr*. 2009;168:79-85.
41. Peters V, Liu KL, Dominguez K, Thomas P, Dominguez K, Frederick T, et al. Missed opportunities for perinatal HIV prevention among HIV-exposed infants born 1996-2000, pediatric spectrum of HIV disease cohort. *Pediatrics*. 2003;111:1186-91.
42. Aebi-Popp K, Mulcahy F, Glass TR, Rudin C, Martinez de Tejada B, Bertisch B, et al. Missed opportunities among HIV-positive women to control viral replication during pregnancy and to have a vaginal delivery. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64:58-65.
43. European Collaborative Study in EuroCoord, Bailey H, Townsend C, Cortina-Borja M, Thorne C. Insufficient antiretroviral therapy in pregnancy: missed opportunities for prevention of mother-to-child transmission of HIV in Europe. *Antivir Ther*. 2011;16:895-903.
44. Whitmore SK, Patel-Larson A, Espinoza L, Ruffo NM, Rao S. Missed opportunities to prevent perinatal human immunodeficiency virus transmission in 15 jurisdictions in the United States during 2005-2008. *Women Health*. 2010;50:414-25.
45. Levin L, Henry-Reid L, Murphy DA, Peralta L, Sarr M, Ma Y, et al. Incident pregnancy rates in HIV infected and HIV uninfected at-risk adolescents. *J Adolesc Health*. 2001;29:101-8.
46. Elgalib A, Hegazi A, Samarawickrama A, Roedling S, Tariq S, Draeger E, et al. Pregnancy in HIV-infected teenagers in London. *HIV Med*. 2011;12:118-23.
47. Socio-economic Inequalities and HIV Writing Group for Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) in

EuroCoord, Lodi S, Dray-Spira R, Touloumi G, Braun D, Teira R, D'Arminio Monforte A, et al. Delayed HIV diagnosis and initiation of antiretroviral therapy: inequalities by educational level, COHERE in EuroCoord. *AIDS*. 2014;28:2297-306.

48. Jasseron C, Mandelbrot L, Tubiana R, Teglas JP, Faye A, Dollfus C, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission: similar access for sub-Saharan African immigrants and for French women?. *AIDS*. 2008;22:1503-11.

49. Lockman S, Creek T. Acute maternal HIV infection during pregnancy and breast-feeding: substantial risk to infants. *J Infect Dis*. 2009;200:667-9.

50. Drake AL, Wagner A, Richardson B, John-Stewart G. Incident HIV during pregnancy and postpartum and risk of mother-to-child HIV transmission: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014 Feb 25;11(2):e1001608.

51. Nachega JB, Uthman OA, Anderson J, Peltzer K, Wampold S, Cotton MF, et al. Adherence to antiretroviral therapy during and after pregnancy in low-income, middle-income, and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2012;26:2039-52.

52. ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology). Practice Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004; 103:803–814.

53. Vogler MA, Smeaton LM, Wright RL, Cardoso SW, Sanchez J, Infante R, et al. Combination antiretroviral treatment for women previously treated only in pregnancy: week 24 results of AIDS clinical trials group protocol a5227. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65:542-50.

54. Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, Singh S, Rachlis B, Wu P, et al. Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. *PLoS Med*. 2006; 3:e438.

55. Katz IT, Leister E, Kacanek D, Hughes MD, Bardeguez A, Livingston E, et al. Factors associated with lack of viral suppression at delivery among highly active antiretroviral therapy-naïve women with HIV: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2015;162:90-9.
56. Johnson VA, Petropoulos CJ, Woods CR, Hazelwood JD, Parkin NT, Hamilton CD, et al. Vertical transmission of multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and continued evolution of drug resistance in an HIV-1-infected infant. *J Infect Dis.* 2001;183:1688-93.
57. De José MI, Ramos JT, Álvarez S, Muñoz-Fernández MA. Vertical transmission of HIV-1 variants to reverse transcriptase and protease inhibitors. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 2738-2739.
58. Rojas Sánchez P, de Mulder M, Fernandez-Cooke E, Prieto L, Rojo P, Jiménez de Ory S, et al. Clinical and virologic follow-up in perinatally HIV-1-infected children and adolescents in Madrid with triple-class antiretroviral drug-resistant viruses. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:605.e1-9.
59. Rojas Sánchez P, Fernández McPhee C, Prieto L, González Tomé MI, Muñoz Gállico E, Holguín A et al. Clinical and epidemiological parameters in perinatally HIV-infected mothers in Madrid. 33rd *European Society for Paediatric Infectious Diseases*, Leipzig. 2015. Abstract 659.
60. Calitri C, Gabiano C, Galli L, Chiappini E, Giaquinto C, Buffolano W, et al. The second generation of HIV-1 vertically exposed infants: a case series from the Italian Register for paediatric HIV infection. *BMC Infect Dis.* 2014;14:277.
61. Kenny J, Williams B, Prime K, Tookey P, Fooster C. Pregnancy outcomes in adolescents in the UK and Ireland growing up with HIV. *HIV Med.* 2012;13:304-8.

62. Byrne L, Thorne C, Foster C, Tookey P. Pregnancy outcomes in women growing up with perinatally acquired HIV in the United Kingdom and Ireland. *J Int AIDS Soc.* 2014;17:19693.
64. Phillips UK, Rosenberg MG, Dobroszycki J, Katz M, Sansary J, Golatt MA, et al. Pregnancy in women with perinatally acquired HIV-infection: outcomes and challenges. *AIDS Care.* 2011;23:1076-82.
65. Blonk MI, Colbers AP, Hidalgo-Tenorio C, Kabeya K, Weizsäcker K, Haberl AE et al. Raltegravir in HIV-1-Infected Pregnant Women: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy. *Clin Infect Dis.* 2015 [Epub ahead of print].
66. Clarke DF, Acosta EP, Rizk ML, Bryson YJ, Spector SA, Mofenson LM, et al. Raltegravir pharmacokinetics in neonates following maternal dosing. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014 ;67:310-5.
67. Pain JB, Lê MP, Caseris M, Amiel C, Lassel L, Charpentier C, et al. Pharmacokinetics of dolutegravir in a premature neonate after HIV treatment intensification during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:3660-2.
68. Newell ML, Bunders MJ. Safety of antiretroviral drugs in pregnancy and breastfeeding for mother and child. *Curr Opin HIV AIDS.* 2013, 8:504–510.
69. Watts DH, Mofenson LM. Antiretrovirals in pregnancy: a note of caution. *J Infect Dis.* 2012; 206:1639–1641.
70. Bera E, Mia R. Safety of nevirapine in HIV-infected pregnant women initiating antiretroviral therapy at higher CD4 counts: a systematic review and metaanalysis. *South Afr Med J.* 2012; 102:855–859.

71. Ford N, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Hargreaves S, Mills EJ, Shubber Z. Adverse events associated with nevirapine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2013; 27:1135–1143.
72. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med*. 1994; 331:1173–1180.
73. Chen JY, Ribaud HJ, Souda S, Parekh N, Ogwu A, Lockman S, et al. Highly active antiretroviral therapy and adverse birth outcomes among HIV-infected women in Botswana. *J Infect Dis*. 2012; 206:1695–1705.
74. Suy A, Martinez E, Coll O, Lonca M, Palacio M, de Lazzari E, et al. Increased risk of preeclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006; 20:59–66.
75. González-Tomé MI, Ramos Amador JT, Guillen S, Solís I, Fernández-Ibieta M, Muñoz E, et al. Gestational diabetes mellitus in a cohort of HIV-1 infected women. *HIV Med*. 2008;9:868-74.
76. Chen JY, Ribaud HJ, Souda S, Parekh N, Ogwu A, Lockman S, et al. Highly active antiretroviral therapy and adverse birth outcomes among HIV-infected women in Botswana. *J Infect Dis*. 2012; 206:1695–1705.
77. Lopez M, Figueras F, Hernandez S, Lonca M, Garcia R, Palacio M, et al. Association of HIV infection with spontaneous and iatrogenic preterm delivery: effect of HAART. *AIDS*. 2012; 26:37–43.
78. Rudin C, Spaenhauer A, Keiser O, Rickenbach M, Kind C, Aebi-Popp K, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and premature birth: analysis of Swiss data. *HIV Med*. 2011; 12:228–235.

79. Kourtis AP, Bansil P, Mc Pheeters M, Meikle SF, Posner SF, Jamieson DJ. Hospitalizations of pregnant HIV-infected women in the USA prior to and during the era of HAART, 1994-2003. *AIDS*. 2006;20:1823-31.

80. The European Collaborative Study and the Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. Combination antirretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS*. 2000; 14:2913-20.

81. Thorne C, Patel D, Newell ML. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antirretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS*. 2004;18:2337-2339.

82. Patel K, Shapiro DE, Brogly SB, Livingston EG, Stek AM, Bardequez AD, et al; P1025 team of the International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group. Prenatal protease inhibitor use and risk of preterm birth among HIV-infected women initiating antiretroviral drugs during pregnancy. *J Infect Dis*. 2010;201:1035–1044.

83. Kourtis AP, Schmid CH, Jamieson DJ, Lau J. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a metaanalysis. *AIDS*. 2007;21:607–615.

84. Watts DH, Williams PL, Kacanek D, Griner R, Rich K, Hazra R, et al. Combination antiretroviral use and preterm birth. *J Infect Dis*. 2013;207:612-21.

85. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, Currier JS, Mamanaki B, Martinson F, et al. PROMISE: Efficacy and Safety of 2 Strategies to Prevent Perinatal HIV Transmission. 2015 *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Seattle, 2015. Abstract 31B.

86. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2368–2379.

87. Neubert J, Pfeffer M, Borkhardt A, Niehues T, Adams O, Bolten M, et al. Risk adapted transmission prophylaxis to prevent vertical HIV-1 transmission: Effectiveness and safety of an abbreviated regimen of postnatal oral Zidovudine. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013; 13:22.
88. Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D, Le Chenadec J, Benhammou V, Czernichow P, et al. Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers. *JAMA*. 2011; 306:70–78.
89. Mandelbrot L, Mazy F, Floch-Tudal C, Meier F, Azria E, Crenn-Hebert C, et al. Atazanavir in pregnancy: impact on neonatal hyperbilirubinemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011; 157:18-21.
90. Eley T, Huang SP, Conradie F, Zorrilla CD, Josipovic D, Botes M, et al. Clinical and pharmacogenetic factors affecting neonatal bilirubinemia following atazanavir treatment of mothers during pregnancy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29:1287-92.
91. Aldrovandi GM, Chu C, Shearer WT, Li D, Walter J, Thompson B, et al. Antiretroviral exposure and lymphocyte mtDNA content among uninfected infants of HIV-1-infected women. *Pediatrics*. 2009;124:e1189–e1197.
92. Ross AC, Leong T, Avery A, Castillo-Duran M, Bonilla H, Lebrecht D, et al. Effects of in utero antiretroviral exposure on mitochondrial DNA levels, mitochondrial function and oxidative stress. *HIV Med*. 2012; 13:98–106.
93. Hernandez S, Moren C, Lopez M, Coll O, Cardellach F, Gratacós E, et al. Perinatal outcomes, mitochondrial toxicity and apoptosis in HIV-treated pregnant women and in-utero-exposed newborn. *AIDS*. 2012; 26:419–428.

94. Kirmse B, Hobbs CV, Peter I, Laplante B, Caggana M, Kloke K, et al. Abnormal newborn screens and acylcarnitines in HIV-exposed and ARV-exposed infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32:146–150.93.

95. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet*. 1999;354:1084–1089.

96. Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, et al; French Perinatal Cohort Study Group. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS*. 2003;17:1769–1785.

97. Gibb DM, Kizito H, Russell EC, Chidziva E, Zalwango E, Nalumenya R, et al. Pregnancy and infant outcomes among HIV-infected women taking long-term ART with and without tenofovir in the DART trial. *PLoS Med*. 2012; 9:e1001217.

98. Siberry GK, Williams PL, Mendez H, Seage GR, Jacobson DL, Hazra R, et al. Safety of tenofovir use during pregnancy: early growth outcomes in HIV-exposed uninfected infants. *AIDS*. 2012; 26:1151–1159.

99. Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf HJ, Wu JW, DiMeglio LA, Yogev R, et al. Lower Newborn Bone Mineral Content Associated With Maternal Use of Tenofovir Disoproxil Fumarate During Pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2015;61:996-1003.

100. Antiretroviral Pregnancy Registry. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2015. 2015. Disponible en: http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf. Acceso 17 de julio de 2015.

101. Patel D, Thorne C, Fiore S, Newell ML, European Collaborative Study. Does highly active antiretroviral therapy increase the risk of congenital abnormalities in HIV-infected women? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40:116-8.

102. Brogly SB, Abzug MJ, Watts DH, Cunningham CK, Williams PL, Oleske J, et al. Birth defects among children born to human immunodeficiency virus infected women: pediatric AIDS clinical trials protocols 219 and 219C. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:721-7.
103. Knapp KM, Brogly SB, Muenz DG, Spiegel HM, Conway DH, Scott GB, et al. Prevalence of congenital anomalies in infants with in utero exposure to antiretrovirals. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 ;31:164-70.
104. Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, Tamburrini E, Salvaggio E. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS.* 2002; 16: 299–300.
105. Saitoh A, Hull AD, Franklin P, Spector SA. Myelomeningocele in an infant with intrauterine exposure to efavirenz. *J Perinatol.* 2005; 25: 555–556.
106. Nightingale S. From the Food and Drug Administration. *JAMA.* 1998; 280: 1472.
107. Ford N, Calmy A, Mofenson L. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2011;25:2301-4.
108. WHO. Use of efavirenz during pregnancy: A public health perspective. 2012. Disponible en <http://www.who.int/hiv/pub/treatment2/efavirenz> Acceso el 30 de julio de 2015.
109. Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S, Chenadec JL, Boullag-Bonnet N, Faye A et al. Association between prenatal exposure to antiretroviral therapy and birth defects: an analysis of the French perinatal cohort study (ANRS CO1/CO11). *PLoS Med.* 2014 Apr 29;11(4):e1001635.

110. Watts DH, Li D, Handelsman E, Tilson H, Paul M, Foca M, et al. Assesment of birth defects according to maternal therapy among infants in the women and infants transmission study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007, 44:299–305.
111. Sibiude J, Le Chenadec J, Bonnet D, Tubiana R, Faye A, Dollfus C, et al. In utero exposure to zidovudine and heart anomalies in the ANRS French Perinatal Cohort and the nested PRIMEVA randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2015;61:270-80.
112. WHO. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants. Recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2010. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599818_eng.pdf?ua=1
Acceso el 29 de Julio de 2015.
113. Griner R, Williams PL, Read JS, Seage GR, Crain M, Yogev R, et al. Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. In utero and postnatal exposure to antiretrovirals hmong HIV-exposed but uninfected children in the United States. *AIDS Patient Care STDS*.2011;25:385-94.
114. Phiri K, Fischer MA, Mogun H, Williams PL, Palmsten K, Seage GR 3rd, et al. Trends in antiretroviral drug use during pregnancy among HIV-infected women on Medicaid :2000-2007. *AIDS Patient Care STDS*.2014;28:56-65.
115. Williams PL, Crain MJ, Yildirim C, Hazra R, Van Dyke RB, Rich K, et al. Congenital anomalies and in utero antirretroviral exposure in Human Immunodeficiency Virus-exposed uninfected infants. *JAMA Pediatr*. 2015;169:48-55.
116. UNAIDS Joint United Nations programme on HIV/AIDS, women out loud. 2012 2012. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20121211_Women_Out_Loud_en_1.pdf Acceso el 29 de julio de 2015.

117. WHO. Prevention of mother to child transmission. Strategic vision 2010 e 2015. Preventing mother-to-child transmission of HIV to reach the UNGASS and millennium development goals. 2010. Disponible en: http://www.who.int/hiv/pub/mtct/strategic_vision.pdf Acceso el 29 de julio de 2015.

118. WHO. PMTCT strategic vision 2010-2015: preventing mother to child transmisión of HIV to reach the UNGASS and millenium development goals; 2010. Disponible en: http://www.who.int/hiv/pub/mtct/strategic_vision/en/ Acceso el 29 de julio de 2015.

119. UNAIDS. World AIDS day report. 2011. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216_WorldAIDSday_report_2011_en.pdf Acceso el 29 de Julio de 2015.

120. WHO. Global Update on the Health Sector response to HIV. 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128494/1/9789241507585_eng.pdf?ua=1 Acceso el 29 de Julio de 2015.

121. Govender T, Coovadia H. Eliminating mother to child transmissionn of HIV-1 and keeping mothers alive: recent progress. *Journal of Infection*.2014;68:57-62.

122. WHO. New data on the prevention of mother-to-child transmission of HIV and their policy implications. Conclusions and recommendations.WHO technical consultation on behalf of the UNFPA/UNICEF/WHO/UNAIDS Inter-Agency Task Team on Mother to- Child Transmission of HIV. Geneva, 11-13 October 2000. Geneva,World Health Organization, 2001,WHO/RHR/01.28.

123. WHO. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants. Guidelines on care, treatment and support for women living

with HIV/AIDS and their children in resource-constrained settings. 2004. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/mtct/en/arvdrugswomenguidelinesfinal.pdf?ua=1> Acceso el 29 de Julio de 2015.

124. WHO. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants in resource-limited settings. Geneva: World Health Organization; 2006. Disponible en: http://www.who.int/hiv/pub/mtct/arv_guidelines_mtct.pdf?ua=1 Acceso el 29 de Julio de 2015.

125. Stevens J, Lyall H. Mother to child transmission of HIV: What works and how much is enough?. *Journal of Infection*.2014;69,56-62.

126. Use of antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants. Programmatic Update. Geneva: World Health Organization;2012; Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2012/WHO_HIV_2012.6_eng.pdf?ua=1 Acceso el 29 de Julio de 2015.

127. Wettstein C, Mugglin C, Egger M, Blaser N, Vizcaya LS, Estill J, et al. Missed oportunities to prevent mother-to-child-transmission: systematic review and metaanalysis. *AIDS*. 2012; 26:2361-2373.

128. Proyecto Bilateral de Cooperación Científico-Técnica en Guinea Ecuatorial. Disponible en <http://www.psglobal.es/coop-internacional/guinea-ecuatorial> Acceso 03 de agosto de 2015.

129. Informe sobre la declaración de compromiso sobre el VIH/SIDA Guinea Ecuatorial. Informe nacional sobre los progresos realizados en la aplicación del UNGASS. Informe periodo 2008-2009. 2010 ONUSIDA. Disponible en: http://data.unaids.org/pub/Report/2010/equatorialguinea_2010_country_progress_report_es.pdf Acceso 30 de julio de 2015

130. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de laboratorio del VIH/SIDA en Guinea Ecuatorial. República de Guinea Ecuatorial. Ministerio de Sanidad y Bienestar Social. Programa Nacional de Lucha contra el VIH/SIDA 2009.

131. Protocolo Nacional de Manejo de la Prevención Materno Infantil de VIH. República de Guinea Ecuatorial. Ministerio de Sanidad y Bienestar Social. Programa Nacional de Lucha contra el VIH/SIDA 2009.

132. Badillo Navarro K, Prieto Tato L, Obiang Esomoyo J, Avedillo Jiménez P, Vargas Brizuela A, Rojo Conejo P, et al. Evaluación inicial del programa de prevención de la transmisión materno-infantil de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Guinea Ecuatorial. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:31-6.

133. World Health Organization. Recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children. Geneva: WHO; 2010. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44275/1/9789241599085_eng.pdf
Acceso 15 de agosto de 2015.

134. De Mulder M, Holguin A. Dried blood spots for monitoring HIV infection in Public Health Programs in developing countries. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:100-7.

135. Smit PW, Sollis KA, Fiscus S, Ford N, Vitoria M, Essajee S, et al. Systematic review of the use of dried blood spots for monitoring HIV viral load and for early infant diagnosis. *PLoS One*. 2014;9:e86461.

136. Penazzato M, Revill P, Prendergast AJ, Collins IJ, Walker S, Elyanu PJ, et al. Early infant diagnosis of HIV infection in low-income and middle-income countries: does one size fit all?. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:650-5.

137. Violari A, Cotton MF, Giba DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA et al. Early Antiretroviral Therapy and Mortality among HIV-Infected Infants. *N Engl J Med*. 2008;359: 2233–2244.

138. Picat MQ, Lewis J, Musiime V, Prendergast A, Nathoo K, Kekitiinwa A, et al. Predicting patterns of long-term CD4 reconstitution in HIV-infected children starting antiretroviral therapy in Sub-Saharan Africa: a cohort-based modelling study. *PLoS Med.* 2013; 10:e1001542
139. Stringer EM, Chi BH, Chintu N, Creek TL, Ekouevi DK, Coetzee D, et al. Monitoring effectiveness of programmes to prevent mother-to-child HIV transmission in lower-income countries. *Bull World Health Organ.* 2008;86: 57–62.
140. Torpey K, Mandala J, Kasonde P, Bryan-Mofya G, Bweupe M, Mukundu J, et al. Analysis of HIV early infant diagnosis data to estimate rates of perinatal HIV transmission in Zambia. *PLoS One.* 2012;7:e42859.
141. EUROCAT (2005) EUROCAT Guide 1.3 and reference documents. Instructions for the Registration and Surveillance of Congenital Anomalies. Available at: http://www.eurocat-network.eu/aboutus/datacollection/guidelinesforregistration/guide1_3instructionmanual. Acceso 20 de agosto 2015.
142. EUROCAT (2012) Eurocat Special Report: Congenital anomalies are a major group of mainly rare diseases. EUROCAT Central Registry, University of Ulster. Available at: <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-Major-Group-of-Mainly-Rare-Diseases.pdf> Acceso 20 de agosto 2015.
143. Martínez-Frías ML, Bermejo E. Frecuencia basal de defectos congénitos en España y su evolución en el tiempo: utilidad y significado de las distintas cifras de frecuencia. *Med Clin (Barc).* 1999; 113:459–462.
144. Salvador Peral J, García-Miñaur Rica S, Caballín Fernández MR, Mosquera Tenreiro C, Baena Díez N, García López E, et al. Registros poblacionales de defectos congénitos en España. *An Pediatr (Barc).* 1998, 48:575–582.

145. Joao EC, Calvet GA, Krauss MR, Freimanis Hance L, Ortiz J, Ivalo SA, et al. Maternal antiretroviral use during pregnancy and infant congenital anomalies: the NISDI perinatal study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53:176-85.
146. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1890-900.
147. Sibanda EL, Weller IV, Hakim JG, Cowan FM. The magnitude of loss to follow-up of HIV-exposed infants along the prevention of mother-to-child HIV transmission continuum of care: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2013;27:2787-97.

